

# **Glyoxylsäure als Carbonyl-Komponente in Aminoalkylierungsreaktionen**

**Inaugural-Dissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen  
Naturwissenschaftlichen Fakultät der Lud -  
wig - Maximilians - Universität zu München**

vorgelegt von

**Theodor Funck**

**aus Stuttgart**

**Mai 1961**



# **Glyoxylsäure als Carbonyl-Komponente in Aminoalkylierungsreaktionen**

**Inaugural-Dissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen  
Naturwissenschaftlichen Fakultät der Lud-  
wig-Maximilians-Universität zu München**

vorgelegt von

**Theodor Funck**

**aus Stuttgart**

**Mai 1961**



Referent: Professor Dr. A. Butenandt

Tag der mündlichen Prüfung: 26. 7. 1961

Druck und Einband: Rudolf Stehle Düsseldorf Klosterstr. 114 Tel. 35 03 73

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 1958 bis März 1961 im Max-Planck-Institut für Biochemie in München ausgeführt.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. A. Butenandt, danke ich sehr herzlich für sein wohlwollendes Interesse und die großzügige Förderung der Arbeit.

Herrn Dozent Dr. E. Biekert danke ich herzlich für seine unermüdliche Hilfsbereitschaft und die Hilfe bei der Diskussion der Infrarot-Spektren. Ebenso danke ich Herrn Professor Dr. H. Dannenberg für die Diskussion der UV-Spektren.

Für die sorgfältige Aufnahme der IR-Spektren und der UV-Spektren bin ich Fräulein I. Köhler und Fräulein G. Schild dankbar.

Der Studienstiftung des deutschen Volkes bin ich für ein Stipendium zu Dank verpflichtet.



# I n h a l t s ü b e r s i c h t

|                                                                 | Seite |
|-----------------------------------------------------------------|-------|
| A. <u>Einleitung</u>                                            | 1     |
| 1. Die Mannich-Kondensation                                     | 1     |
| 2. Ersatz des Formaldehyds durch andere Carbonylverbindungen    | 4     |
| 3. Glyoxylsäure als Carbonylkomponente in der Mannich-Reaktion  | 7     |
| 4. $\alpha$ -N.N-Dialkylaminosäuren                             | 10    |
| 5. Ausgangspunkt der Arbeit                                     | 12    |
| B. <u>Kondensationen mit Bariumglyoxylat</u>                    | 16    |
| 1. Antipyrin als CH-aktive Komponente                           |       |
| a) Die Reaktion von Antipyrin mit Glyoxylsäure und Morpholin    | 16    |
| b) IR-Spektroskopische Untersuchung des Kondensationsprodukts   | 20    |
| c) Chemischer Strukturbeweis                                    | 22    |
| d) Kondensation mit weiteren sekundären Aminen                  | 24    |
| 2. Kondensationsversuche mit Ketonen als CH-aktiven Komponenten | 29    |
| 3. Phenole als CH-aktive Komponenten                            | 31    |
| a) 3.5-Dimethylphenol                                           | 32    |
| b) Guajacol                                                     | 36    |
| 4. Indol als CH-aktive Komponente                               | 40    |
| C. <u>Kondensationen mit Glyoxylsäure-äthylester</u>            | 44    |
| 1. Kondensationsversuche mit Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal | 44    |
| 2. Dimorpholino-essigsäure-äthylester                           | 45    |

|                                                                                                  | Seite |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 3. Antipyril-morpholino-essigsäure-äthylester                                                    | 46    |
| 4. Versuche zur Aminolyse des Dimorpholino-essigsäure-äthylesters                                | 49    |
| D. <u>Kondensationen mit Natriumglyoxylat</u>                                                    | 52    |
| 1. Natriumglyoxylat als Glyoxylsäure-Komponente                                                  | 52    |
| 2. Chromatographie von N.N-Dialkylaminosäuren an schwach basischen Anionenaustauschern           | 54    |
| 3. Kondensationen mit Natriumglyoxylat in Dioxan                                                 | 55    |
| 4. Antipyrin und Indol als CH-aktive Komponenten                                                 | 56    |
| 5. Aceton als CH-aktive Komponente                                                               | 60    |
| 6. Acetophenon als CH-aktive Komponente                                                          | 62    |
| 7. $\alpha$ -Picolin als CH-aktive Komponente                                                    | 64    |
| 8. 3.5-Dimethyl-phenol und Guajacol als CH-aktive Komponente                                     | 67    |
| 9. 2.4-Dimethyl-phenol als CH-aktive Komponente                                                  | 68    |
| 10. $\beta$ -Naphthol als CH-aktive Komponente                                                   | 71    |
| E. <u>Diskussion der Versuchsergebnisse</u>                                                      | 78    |
| F. <u>Zusammenfassung</u>                                                                        | 84    |
| <u>Beschreibung der Versuche</u>                                                                 | 85    |
| E. <u>Kondensationen mit Bariumglyoxylat</u>                                                     | 86    |
| 1a) Antipyril-morpholino-essigsäure                                                              | 86    |
| Kondensation von Glyoxylsäure mit Antipyrin und Morpholin bei verschiedenen Säurekonzentrationen | 87    |
| 1c) Antipyril-morpholino-essigsäure durch Cyanhydrinsynthese                                     | 88    |

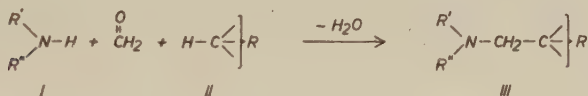
|                                                                                                             | Seite |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 1d) Antipyril-dimethylamino-essigsäure                                                                      | 89    |
| Antipyril-diäthylamino-essigsäure                                                                           | 91    |
| Antipyril-piperidino-essigsäure                                                                             | 91    |
| 2. Kondensationsversuche mit Aceton, Acetophenon,<br>Benzylmethylketon und Isopropylmethylketon             | 92    |
| 3a) [2-Hydroxy-4.6-dimethyl-phenyl]-morpholino-<br>essigsäure                                               | 94    |
| 3b) [2-Hydroxy-3-methoxy-phenyl]-morpholino-<br>essigsäure                                                  | 94    |
| [2-Hydroxy-3-methoxy-phenyl]-dimethylamino-<br>essigsäure                                                   | 95    |
| Versuche zur Darstellung von p-Nitrophenyl-estern<br>der phenolischen N.N-Dialkyl-aminosäuren               | 96    |
| 4. $\beta$ -Indolyl-morpholino-essigsäure                                                                   | 97    |
| C. <u>Kondensationen mit Glyoxylsäure-äthylester</u>                                                        | 99    |
| 1. Versuche zur Kondensation von Glyoxylsäure-<br>äthylester-äthylhalbacetal mit Morpholin und<br>Antipyrin | 99    |
| 2. Dimorpholino-essigsäure-äthylester                                                                       | 100   |
| 3. Antipyril-morpholino-essigsäure-äthylester                                                               | 101   |
| Kondensationen von Dimorpholino-essigsäure-<br>äthylester mit Antipyrin und wechselnden Mengen<br>Säure     | 102   |
| Alkalische Verseifung des Antipyril-morpholino-<br>essigsäure-äthylesters                                   | 103   |
| Spaltung des Antipyril-morpholino-essigsäure-<br>äthylesters mit Säure                                      | 104   |
| 4. Versuche zur Aminolyse des Dimorpholino-essig-<br>säure-äthylesters mit Morpholin                        | 104   |
| Umsetzung von Dimorpholino-essigsäure-äthylester<br>mit konz. Ammoniak                                      | 105   |

|                                                                               | Seite |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------|
| D. <u>Kondensationen mit Natriumglyoxylat</u>                                 | 107   |
| 1. Bestimmung von Glyoxylat nach der Oximtitration                            | 107   |
| Darstellung von Bariumglyoxylat aus Natriumglyoxylat                          | 108   |
| 2. Ionenaustauscherchromatographie von Antipyryl-N.N-dialkylamino-essigsäuren | 108   |
| 4. Antipyryl-morpholino-essigsäure                                            | 109   |
| Antipyryl-piperidino-essigsäure                                               | 110   |
| Antipyryl-dibenzylamino-essigsäure                                            | 111   |
| $\beta$ -Indolyl-morpholino-essigsäure                                        | 113   |
| 5. $\alpha$ -Morpholino- $\gamma$ -oxo-valeriansäure                          | 114   |
| 6. $\alpha$ -Morpholino- $\beta$ -benzoyl-propionsäure                        | 115   |
| 7. $\alpha$ -Morpholino- $\beta$ -pyridyl(2)-propionsäure                     | 116   |
| 9. [2-Hydroxy-3.5-dimethylphenyl]-morpholino-essigsäure                       | 118   |
| 10. [2-Hydroxy-naphthyl(1)]-morpholino-essigsäure                             | 119   |

## A. Einleitung

### 1. Die Mannich-Kondensation

Die Mannich-Kondensation (1,2,3) kann als Reaktion definiert werden, in der zwischen einem Amin I und einer Verbindung mit einer reaktionsfähigen CH-Bindung II durch Formaldehyd unter Austritt von Wasser eine Methylenbrücke gebildet wird. Für die dabei entstehenden Aminomethylenverbindungen III hat sich der Ausdruck "Mannich-Basen" eingebürgert.



Schon am Ende des vergangenen Jahrhunderts sind Kondensationsreaktionen zwischen Formaldehyd, Aminen und geeigneten Reaktionspartnern, z.B. Ketonen oder Phenolen, beschrieben worden. Doch das allgemeine Prinzip dieser Reaktion wurde erst im Jahre 1912 von MANNICH (4) erkannt. Inzwischen ist die Reaktion in einer nahezu unübersehbaren Zahl von Beispielen durchgeführt worden, und viele Verbindungen haben sich als Komponenten mit reaktionsfähiger CH-Bindung geeignet erwiesen (3). Als Aminkomponenten wurden dabei meist sekundäre

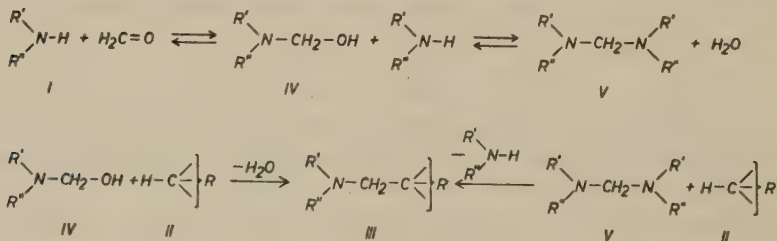
- 
- (1) F.F.BLICHE, Org.Reactions I, 303 (1942).
  - (2) R.SCHRÖTER in HOUBEN-WEYL-MÜLLER: Methoden der organischen Chemie, 4.Aufl., Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1957, Bd.11/1, S. 731.
  - (3) H.HELLMANN u. G.OPITZ,  $\alpha$ -Aminoalkylierung, Verlag Chemie, Weinheim 1960.
  - (4) C.MANNICH u. W.KRÖSCHE, Arch.Pharmaz.Ber.dtsch.pharmaz. Ges. 250, 647 (1912); C. 1913 I, 292.

Amine verwendet, mit denen die Reaktion am übersichtlichsten verläuft, da eine mehrfache Reaktion am Amin, wie sie bei primären Aminen und Ammoniak beobachtet wird, ausgeschlossen ist.

Dem Mechanismus der Mannich-Kondensation wurden im Gegensatz zu der Anwendung und Bedeutung der Reaktion verhältnismäßig wenig Untersuchungen gewidmet. Ein großer Teil der Kenntnisse, die man heute über den Mechanismus der Mannich-Reaktion besitzt, stammt aus präparativen Beobachtungen. Am auffälligsten ist die Vielfältigkeit der Reaktionsbedingungen, unter denen Mannich-Kondensationen durchgeführt worden sind. Von den Umsetzungen mit einem Überschuß an freiem Amin, also in stark basischem Medium, bis zu den Kondensationen mit den Aminsalzen unter Zusatz eines Säureüberschusses sind die verschiedensten Reaktionsbedingungen beschrieben worden, so daß die Vermutung nahe liegt, daß die Reaktion nach verschiedenen Mechanismen ablaufen kann.

Als erster Schritt der Reaktion wird nach den Ergebnissen der Untersuchungen von STEWART und LI (5), HELLMANN und OPITZ (6) und von JOHNSON (7) heute allgemein die Umsetzung desamins mit dem Formaldehyd unter Bildung einer N-Methylolverbindung IV oder einer Methylenbisaminverbindung V angenommen.

Rein formal muß sich daran die Verknüpfung dieser Zwischenprodukte mit der CH-aktiven Komponente II durch Ersatz der Hydroxylgruppe im N.O-Halbacetal IV bzw. einer Aminogruppe im N.N-Acetal V durch den Rest der CH-aktiven Komponente anschließen.



(5) R.T.STEWART u. C.-H.LI, J.Amer.chem.Soc. 60, 2782 (1938).

(6) H.HELLMANN u. G.OPITZ, Angew.Chem. 68, 265 (1956);  
Chem.Ber. 89, 81 (1956).

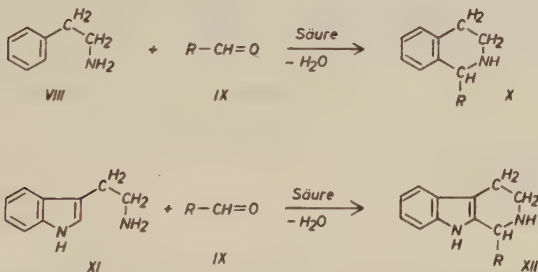
(7) loc.cit. (3) S. 7.





mit großem Abstand den breitesten Raum ein, doch sind auch Benzaldehyd und substituierte Benzaldehyde verhältnismäßig häufig als Carbonylkomponenten in die Mannich-Reaktion eingesetzt worden. Über Kondensationen mit Acetaldehyd und höheren aliphatischen Aldehyden oder mit Ketonen wird nur in wenigen Fällen berichtet. Dagegen sind mit Carbonylverbindungen, die eine benachbarte funktionelle Gruppe besitzen, noch keine Mannich-Kondensationen beschrieben worden.

Die Umsetzung von Aldehyden mit Aminen und Blausäure zu  $\alpha$ -Aminonitrilen kann ebenfalls als Mannich-Reaktion mit Blausäure als CH-aktiver Komponente aufgefaßt werden. Solche Reaktionen sind mit Chloracetaldehyd (18) und Glykolaldehyd (19) gelungen, jedoch nicht mit Carbonylverbindungen, die in  $\alpha$ -Stellung funktionelle Gruppen von stärkerem Einfluß besitzen (z.B. Dichloracetaldehyd (20), Chloral (20)).



Häufiger als in die Mannich-Reaktion sind verschiedene Carbonylverbindungen bei der Pictet-Spengler-Synthese ein-

---

(18) S.C.TEMIN, J.org.Chemistry 22, 1714 (1957).

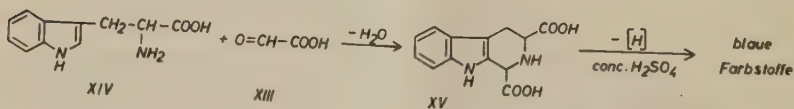
(19) E.FISCHER u. H.LEUCHS, Ber.dtsch.chem.Ges. 35, 3787 (1902).

(20) A.EIBNER, Liebigs Ann.Chem. 302, 335 (1898).

gesetzt worden. Die Pictet-Spengler-Reaktion (21), die rein formal einer Mannich-Kondensation entspricht, beruht auf dem Ringschluß eines geeigneten aromatischen Amins VIII bzw. XI mit einer Carbonylkomponente IX und wird zur Synthese von Tetrahydroisochinolin-Verbindungen X und 2-Carbolinen (Tetrahydroharman) XII verwendet.

Auch für die Pictet-Spengler-Reaktion haben sich Formaldehyd, Acetaldehyd, Benzaldehyd und verschieden substituierte Benzaldehyde als besonders geeignet erwiesen. Weniger reaktionsfähig sind höhere Aldehyde. Bemerkenswert sind die mit  $\alpha$ -Keto-carbonsäuren (Brenztraubensäure, Phenylbrenztraubensäure,  $\alpha$ -Ketoglutarsäure) gelungenen Pictet-Spengler-Synthesen, da sonst allgemein Aldehyde mit benachbarter funktioneller Gruppe (Chloral, Glykolaldehyd, Glyoxal, Methylglyoxal) in dieser Reaktion versagt haben (21).

Eine Ausnahme hiervon bildet die Glyoxylsäure, deren Kondensationsfähigkeit mit Tryptophan (22) zur Grundlage einer Deutung der Tryptophan-Nachweisreaktion nach ADAMKIEWICZ, HOPKINS und COLE geworden ist (23). Danach reagiert die Glyoxylsäure (XIII) zuerst mit Tryptophan (XIV) unter Bildung der 2.3.4.5-Tetrahydro- $\beta$ -carbolino-2.4-dicarbonsäure (XV), die durch konzentrierte Schwefelsäure zu blauen Carbolinderivaten dehydriert werden soll.



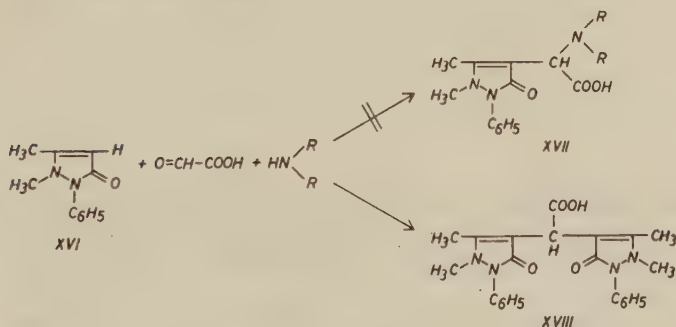
- (21) W.M.WHALEY u. T.R.GOVINDACHARI, Org.Reactions VI, 151 (1951).  
 (22) A.HOMER, Proc.Cambridge philos.Soc. 16, 405 (1912); C. 1912, I, 1625. Biochem.J. 7, 101 (1913); C. 1914 I, 552.  
 (23) D.G.HARVEY, E.J.MILLER u. W.ROBSON, J.chem.Soc. (London) 1941, 153; H.N.RYDON, J.chem.Soc. (London) 1948, 705.

### 3. Glyoxylsäure als Carbonylkomponente

#### in der Mannich-Reaktion

Da sich die Glyoxylsäure in der Pictet-Spengler-Reaktion im Sinne einer Mannich-Kondensation umsetzen läßt, liegt der Gedanke nahe, die Reaktionsfähigkeit der Glyoxylsäure als Carbonylkomponente in der Mannich-Reaktion zu untersuchen.

Diese Umsetzung mit Glyoxylsäure besitzt auch unter pharmakologischen Gesichtspunkten einiges Interesse: mit ihr wäre in einem Schritt die Einführung einer basischen Funktion und einer die Wasserlöslichkeit stark erhöhenden Carboxylgruppe in eine CH-aktive Verbindung möglich. Solche Überlegungen haben sicherlich schon im Jahre 1924 MANNICH veranlaßt, Antipyrin (XVI) mit Glyoxylsäure und sekundärem Amin umzusetzen (24). Doch er erhielt bei diesen Versuchen nicht die erwartete Antipyrin-dialkylamino-essigsäure XVII, sondern die zuerst von PELLIZZARI beschriebene Diantipyrin-essigsäure (XVIII) (25).

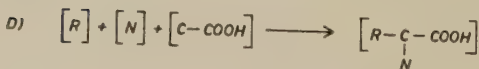
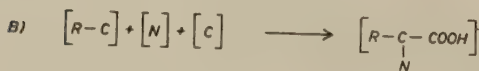
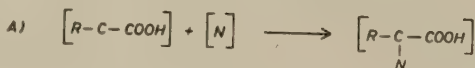


(24) C. MANNICH u. M. BAUROTH, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 262, 240 (1924).

(25) G. PELLIZZARI, Liebigs Ann. Chem. 255, 230 (1889).

Nach der von MANNICH beabsichtigten Umsetzung wäre der Aufbau von  $\alpha$ -Aminocarbonsäuren nach einem neuartigen Prinzip durch Zusammenfügen der  $\alpha$ -Aminosäuregruppierung aus der CH-aktiven Komponente, dem  $C_2$ -Carbonsäurebruchstück und der Aminkomponente möglich.

Dagegen verlaufen die bisher bekannten  $\alpha$ -Aminosäuresynthesen nach den folgenden Aufbauprinzipien: Einführung der  $\alpha$ -Aminogruppe in das Carbonsäuregerüst (Prinzip A). Beispiele dafür sind die Aminolyse von  $\alpha$ -Halogencarbonsäuren (26) und die reduktive Aminierung von  $\alpha$ -Ketosäuren nach KNOOP (27).



Ein zweites Prinzip besteht im Aufbau der  $\alpha$ -Aminosäuren durch Anfügen der Carboxylgruppe und der Aminogruppe an das  $\alpha$ -C-Atom, das hierfür als Aldehydfunktion vorliegen muß.

- 
- (26) Th. WIELAND u.a. in HOUBEN-WEYL-MÜLLER: Methoden der organischen Chemie. 4. Aufl., Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1958, Bd. 11/2, S. 309.
- (27) F. KNOOP u. H. OESTERLIN, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 148, 294 (1925).

Nach diesem Prinzip verläuft die Strecker-Synthese über die  $\alpha$ -Aminonitrile (28) (Prinzip B).

Die dritte Möglichkeit (Prinzip C), die Angliederung der  $\alpha$ -Aminocarbonsäuregruppierung als  $C_2$ -Bruchstück an den Rest R, wird in vielfacher Form angewandt. Zu diesem Aufbauprinzip gehören die über die Kondensation von Carbonylverbindungen mit Glycinderivaten verlaufenden Synthesen nach ERLÉNMEYER (29) und die Alkylierung von Acylamino-malonestern mit den entsprechenden Halogenverbindungen R-Hal (30). Eine elegante Anwendung dieses Prinzips sind die Synthesen durch Umsetzung von tertiären oder quartären Mannich-Basen mit Acylamino-malonestern (31).

Das vierte bei einem Gelingen der Mannich-Kondensationen mit Glyoxylsäure als Carbonylkomponente denkbare Prinzip, bestünde in einem Ersatz des aktivierten Wasserstoffatoms in einer CH-aktiven Verbindung durch den  $\alpha$ -N,N-Dialkylamino-

- 
- (28) A.STRECKER, Liebigs Ann.Chem. 75, 27 (1850).  
loc.cit. (26) S. 305.
- (29) E.ERLÉNMEYER, Liebigs Ann.Chem. 275, 1 (1893).  
H.E.CARTER, Org.Reactions III, 198 (1946).  
loc.cit. (26) S. 306.
- (30) S.P.SÖRENSEN, C.R.Trav.Lab.Carlsberg, Sér.chim. 6, 1 (1903); C. 1903, II, 33.  
loc.cit. (26) S. 308.
- (31) E.E.HOWE, A.J.ZAMBITO, H.R.SNYDER u. M.TISHLER, J.Amer.chem.Soc. 67, 38 (1945).  
N.F.ALBERTSON, S.ARCHER u. C.M.SUTER, J.Amer.chem.Soc. 67, 36 (1945).  
H.HELLMANN u. F.LINGENS, Hoppe-Seyler's Z.physiol. Chem. 297, 283 (1954).  
W.HERZ, K.DITTMER u. S.J.CRISTOL, J.Amer.chem.Soc. 70, 504 (1948).  
H.HELLMANN u. O.SCHUMACHER, Chem.Ber. 89, 95 (1956).

säurerest, der durch Vereinigung von CH-aktiver Komponente, sekundärem Amin und Glyoxylsäure erfolgt. Mit einer Verwirklichung dieser Reaktion wäre die Substanzklasse der  $\alpha$ -N.N-Dialkylaminosäuren auf einem einfachen, vielfach begehbaren Wege zugänglich.

Darüber hinaus sollte auf diesem Weg unter Verwendung von Dibenzylamin als sekundäres Amin und anschließende Entbenzylierung der entstandenen  $\alpha$ -Dibenzylaminosäuren ein neuer Zugang zu  $\alpha$ -Aminosäuren aus CH-aktiven Verbindungen möglich sein.

#### 4. $\alpha$ -N.N-Dialkylaminosäuren

Am Stickstoff zweifach substituierte  $\alpha$ -Aminosäuren sind weder durch Alkylierung der  $\alpha$ -Aminocarbonsäuren mit den üblichen Alkylierungsmitteln, Alkylhalogeniden oder Dialkylsulfaten (32), noch durch Umsetzung mit Diazoalkanen (33) zugänglich. In beiden Fällen erhält man Gemische, die hauptsächlich das Betain und in geringeren Mengen die Mono- oder Dialkylaminosäuren und ihre Ester enthalten.

Die ersten  $\alpha$ -N.N-Dialkylaminosäuren sind von HEINTZ im Jahre 1866 (34) und von DUVILLIER im Jahre 1885 (35) durch Einwirkung von sekundären Aminen auf  $\alpha$ -Halogencarbonsäuren dargestellt worden. WILLSTÄTTER hat dieses Verfahren zur Herstellung dialkylierter Aminosäuren verbessert, indem er anstelle der  $\alpha$ -Halogencarbonsäure den  $\alpha$ -Halogencarbonsäureester mit sekundärem Amin umsetzte (36). Die dabei entstehenden Ester der N.N-Dialkylaminosäuren lassen sich durch Destillation leichter aus dem Reaktionsgemisch isolieren und reinigen.

---

(32) loc.cit. (26) S. 332.

(33) R.KUHN u. H.W.RUELIUS, Chem.Ber. 83, 420 (1950).

(34) W.HEINTZ, Liebigs Ann.Chem. 140, 217 (1866).

(35) E.DUVILLIER, C.R.hebd.Séances Acad.Sci. 100, 360 (1885);

Bull.Soc.chim.France (3) 7, 99 (1892); (3) 35, 156 (1906).

(36) R.WILLSTÄTTER, Ber.dtsch.chem.Ges. 35, 595 (1902).

Später wurden von LÖB N.N-Dialkylaminosäuren durch Alkylierung von Aminosäuren mit Aldehyden und naszierendem Wasserstoff dargestellt (37). CLARKE, GILLESPIE und WEISSHAUS haben dann die reduzierende Alkylierung nach LEUCKART auf Aminosäuren übertragen (38). Diese Darstellungsmethode für N.N-disubstituierte Aminosäuren wurde von BOWMAN und STROUD durch die Verwendung von Wasserstoffgas in Gegenwart von Palladiumkohle als Reduktionsmittel verbessert (39). Allerdings ist dieses Verfahren auf Alkylierungen mit niederen, wenig verzweigten Aldehyden beschränkt.

Die durch eine Strecker-Synthese mit Aldehyd, Cyanid und sekundären Aminen verhältnismäßig leicht zugänglichen Nitrile der  $\alpha$ -N.N-Dialkylaminosäuren (40) sind bisher nur im Fall einfacher aliphatischer Dibenzylaminonitrile zu den entsprechenden Aminosäuren verseift worden (41).

Bei den bisher beschriebenen  $\alpha$ -N.N-Dialkylaminosäuren ist als gemeinsame Eigenschaft eine Verminderung des polaren Charakters gegenüber den entsprechenden Aminosäuren zu beobachten. So besitzen die meisten einfachen N.N-disubstituierten Aminosäuren tiefere Schmelzpunkte und größere Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln als die entsprechenden Aminosäuren. Ihr Kristallisationsvermögen ist sehr gering. Sie sind oft sehr hygroskopisch. Besonders beim Anwachsen der Alkylreste beherrschen die unpolaren Eigenschaften immer mehr das gesamte Verhalten der Dialkylaminosäuren. Sie bilden dann wachsartige Massen, die schon unterhalb 50° unscharf schmelzen, in Cyclohexan, Petroläther oder Tetrachlorkohlenstoff löslich sind und sich im Vakuum unzersetzt destillieren lassen.

---

(37) W.LÖB, Biochem.Z. 51, 123 (1913).

(38) H.T.CLARKE, H.B.GILLESPIE u. S.Z.WEISSHAUS, J.Amer. chem.Soc. 55, 4571 (1933).

(39) R.E.BOWMAN u. H.H.STROUD, J.chem.Soc. (London) 1950, 1342, 1346.

(40) D.B.LUTEN, J.org.Chemistry 3, 588 (1939).

(41) J.ANATOL u.a., DAS 1051276 (1955), UCLAF, Paris.

In allen Arbeiten, die sich mit den N.N-Dialkylaminosäuren beschäftigt haben, finden sich immer wieder Hinweise auf die Schwierigkeiten, die bei der Reinigung und Charakterisierung dieser Verbindungen auftreten, da sie meist schwer zur Kristallisation gebracht werden können. Auch Salze und Derivate neigen oft wenig zur Kristallisation und sind oft hygroskopisch.

Die heute zur Verfügung stehenden modernen Methoden der Ionenaustauscher-Chromatographie und der Infrarotspektroskopie sollten eine Umgehung dieser Schwierigkeiten ermöglichen. Die Reinigung von N.N-Dialkylaminosäuren läßt sich durch Verwendung von Ionenaustauschern ohne Einschleppung von Fremdionen erreichen.

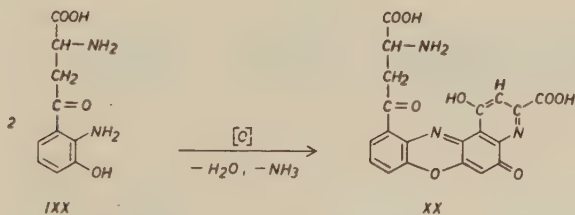
Eine sichere Charakterisierung der  $\alpha$ -Aminosäuren ist mit ihren IR-Spektren möglich.  $\alpha$ -Aminosäuren liegen normalerweise in der zwitterionischen Ammonium-Carboxylat-Form vor. Demnach treten in ihren IR-Spektren der für die  $\text{NH}^{\oplus}$ -Gruppierung charakteristische Bandenzug zwischen  $3.5 \mu$  und  $4.5 \mu$  ( $2860\text{--}2220 \text{ cm}^{-1}$ ) und um  $6.3 \mu$  ( $1590 \text{ cm}^{-1}$ ) die C=O Valenzschwingung der Carboxylatgruppierung auf.

Beim Übergang in die Aminosäurehydrochloride, also in die Ammonium-Carbonsäure-Form bleibt im IR-Spektrum die Absorption der  $\text{NH}^{\oplus}$ -Gruppierung erhalten, doch die Carboxylatbande um  $6.3 \mu$  ( $1590 \text{ cm}^{-1}$ ) ist verschwunden; dafür tritt um  $5.8 \mu$  ( $1725 \text{ cm}^{-1}$ ) die C=O Valenzschwingung der freien Carboxylgruppe auf. Auf Grund dieser Eigenschaften können  $\alpha$ -Aminosäuren IR-spektroskopisch sicher identifiziert werden.

## 5. Ausgangspunkt der Arbeit

Das aus dem Schlupfsekret von *Vanessa urticae* von A. BUTENANDT und Mitarbeitern erstmals isolierte und in sei-

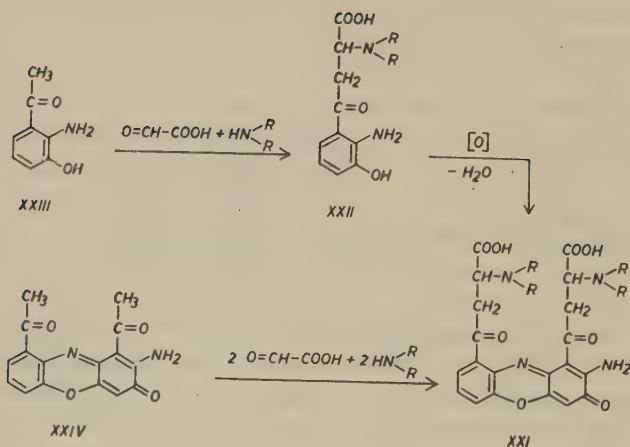
ner Struktur aufgeklärte Xanthommatin (XX) (42,43) läßt sich durch Oxydation von 3-Hydroxykynurenin (IXX) synthetisieren (44).



Bei dieser Oxydation schließt eine Seitenkette unter Abspaltung von Ammoniak einen Chinolinring, der an das Phenoxazonsystem ankondensiert ist.

Im Rahmen der Untersuchungen über weitere dem Xanthommatin ähnliche Phenoxazonfarbstoffe war die Möglichkeit zur Synthese eines entsprechenden Phenoxazon-systems XXI mit zwei offenen Kynurenin-Seitenketten von Interesse. Eine solche Synthese schien auf zwei Wegen denkbar. Einmal durch oxydierende Kondensation von  $\alpha$ -N,N-dialkylsubstituiertem 3-Hydroxykynurenin (XXID), wobei der Chinolinringschluß nicht eintreten könnte. Das  $\alpha$ -N,N-Dialkylamino-3-hydroxykynurenin XXII schien durch eine Mannich-Kondensation des entsprechend substituierten Acetophenons XXIII als CH-aktive Komponente mit sekundärem Amin und Glyoxylsäure als Carbonylkomponente zugänglich.

- 
- (42) A.BUTENANDT, U.SCHIEDT, E.BIEKERT u. P.KORNMANN, Liebigs Ann.Chem. 586, 217 (1954).  
 (43) A.BUTENANDT, U.SCHIEDT, E.BIEKERT u. R.J.T.CROMARTIE, Liebigs Ann.Chem. 590, 75 (1954).  
 (44) A.BUTENANDT, U.SCHIEDT u. E.BIEKERT, Liebigs Ann.Chem. 588, 106 (1954).



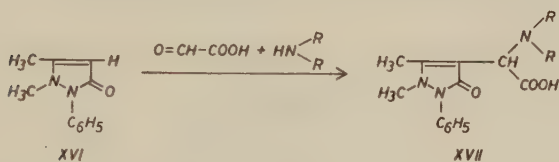
Die andere Möglichkeit besteht in der Angliederung der Kynurenin-Seitenkette an das Ringsystem des 4.5-Diacetyl-3-amino-phenoxazon-(2) (XXIV) ebenfalls in einer Mannich-Kondensation mit Glyoxylsäure als Carbonylkomponente. Beide Wege verlaufen also im Grunde über einen Aufbau von  $\alpha$ -Aminosäuren nach dem Prinzip D (siehe S.8), der formal durch Mannich-Reaktion des Acetophenon- bzw. Diacetylphenoxazon-systems als CH-aktive Komponente mit Glyoxylsäure und sekundärem Amin möglich schien.

Da in der Literatur noch keine erfolgreichen Mannich-Kondensationen mit Glyoxylsäure beschrieben waren, mußte die Eignung der Glyoxylsäure zur Mannich-Reaktion nachgewiesen werden.

Nach längeren vergeblichen Versuchen ist es E.BIEKERT (45) unter Berücksichtigung der neueren Anschauungen über den Mechanismus der Mannich-Kondensation gelungen, Glyoxyl-

(45) E.BIEKERT, Habilitationsschrift, Universität München (1960).

säure mit Antipyrin (XVI) und sekundären Aminen in einer Mannich-Reaktion umzusetzen.



Daran anknüpfend war die Problemstellung der vorliegenden Arbeit, diese Ergebnisse zu sichern und die Struktur der entstehenden Kondensationsprodukte als N,N-Dialkyl- $\alpha$ -aminosäuren chemisch zu beweisen. Außerdem sollte die allgemeine Anwendbarkeit der Mannich-Reaktion mit Glyoxylsäure geprüft und versucht werden, die Stoffklasse der N,N-disubstituierten  $\alpha$ -Aminosäuren mit den Möglichkeiten der Ionenaustauscherchromatographie und vor allem der Infrarot-Spektroskopie weiter zu erschließen.

## B. Kondensationen mit Bariumglyoxylat

### 1. Antipyrin als CH-aktive Komponente

#### a) Die Reaktion von Antipyrin mit Glyoxylsäure und Morpholin

Zur Untersuchung der Reaktionsfähigkeit der Glyoxylsäure als Carbonylkomponente in der Mannich-Kondensation hatte E.BIEKERT das Antipyrin als CH-aktive Komponente und Morpholin als Aminkomponente gewählt. Das Antipyrin hat sich bei vielen Mannich-Reaktionen als eine der reaktionsfähigsten CH-aktiven Komponenten erwiesen. Hinzu kommt die Löslichkeit des Antipyrins in Wasser und Alkohol, die Vorteile bei der Kondensation und der anschließenden Aufarbeitung bietet. Auf der anderen Seite zählt das Morpholin zu den für die Mannich-Reaktionen besonders geeigneten Aminen.

Die für die Kondensationen erforderliche Glyoxylsäure ist in freier Form ein nicht leicht kristallisierbarer, hygroskopischer Sirup (24), der sich schlecht handhaben und aufbewahren läßt. Daher waren für den gewünschten Zweck die beständigen Erdalkalisalze der Glyoxylsäure besser geeignet, aus denen mit einer äquivalenten Menge Schwefelsäure die Glyoxylsäure in Freiheit gesetzt werden kann. Als Ausgangsprodukt für die Gewinnung der Glyoxylsäure wurde das nach DOEBNER (46) aus Dichloressigsäure und Kaliumacetat leicht zugängliche Bariumglyoxylat gewählt. Aus ihm ließ sich durch längeres Rühren mit der äquivalenten Menge 1 n Schwefelsäure in Alkohol und durch Abfiltrieren des allmählich ausfallenden Bariumsulfats leicht eine sulfatfreie Glyoxylsäure-Lösung herstellen, die direkt in die Kondensation eingesetzt werden konnte.

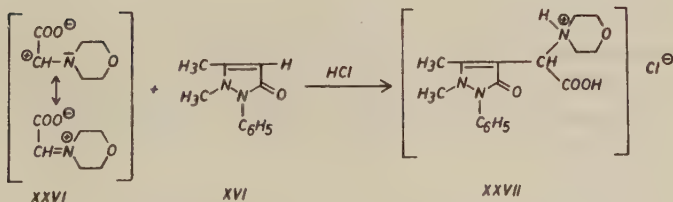
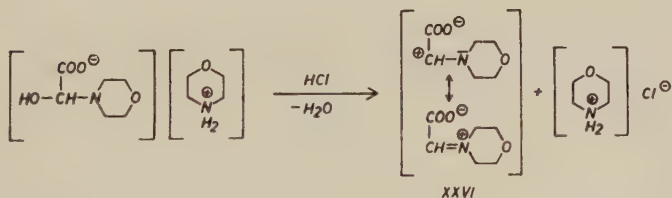
---

(46) O.DOEBNER, Liebigs Ann.Chem. 311, 130 (1900).

Die Umsetzung dieser alkoholischen Glyoxylsäure-Lösung mit Morpholin und Antipyrin wurde in Analogie zu den von HELLMANN und OPITZ (6,8) beschriebenen Mannich-Kondensationen mit Formaldehyd in zwei Stufen durchgeführt.



Zuerst wird die Glyoxylsäure-Lösung in der Kälte mit dem Amin umgesetzt. Dabei ist unter Anlagerung desamins an die Carbonylgruppe der Aldehydfunktion die Entstehung des O.N-Halbacetals XXV anzunehmen. Ein Mol desamins wird durch Salzbildung verbraucht, so daß für die Bildung des O.N-Halbacetals als Morpholinsalz zwei Mole Amin erforderlich sind.



Die alkoholische Lösung des O.N-Halbacetals wird nun in die saure alkoholische Lösung des Antipyrins eingetropft. Unter der Wirkung der Säure ist die Entstehung des mesomeren Carbenium-Immonium-Ions XXVI durch Wasserabspaltung aus dem N-Halbacetal anzunehmen. Das Carbenium-Immonium-Ion reagiert dann mit dem Antipyrin (XVI) unter Bildung des Antipryl-morpholino-essigsäure-hydrochlorids (XXVII).

Im Gegensatz zu den Kondensationsreaktionen mit Formaldehyd muß während der Kondensation ein Überschuß an Säure vermieden werden, da sonst ohne Beteiligung des Amins ausschließlich die schon von MANNICH und BAUROTH (24) beobachtete Kondensation zur Diantipryl-essigsäure (XVIII siehe S.7) erfolgt. Auch eine zu geringe Säurekonzentration wirkt sich ungünstig aus.

In einer Versuchsreihe, bei der die pH-Werte bei der Kondensation variiert wurden, zeigte sich, daß der für die Bildung der Aminosäure günstigste pH-Bereich zwischen 4 und 5 liegt. Schon bei pH-Werten um und unter 3 tritt Diantipryl-essigsäure in wachsenden Mengen auf. Bei höheren pH-Werten ist ein Überhandnehmen von Nebenreaktionen festzustellen.

Deshalb muß bei der Durchführung der Reaktion der pH-Wert der Kondensationslösung kontrolliert und auf 4-5 gehalten werden.

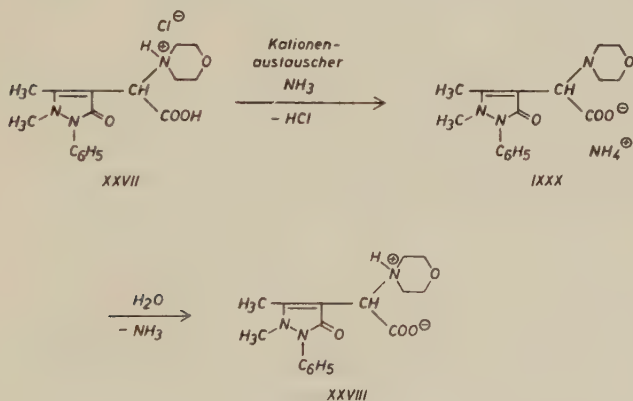
Bei der Aufarbeitung läßt sich das entstehende Reaktionsgemisch in den meisten Fällen nur schwer durch fraktionierte Kristallisation trennen. Die Trennung gelingt jedoch leicht durch Verwendung einer Anionenaustauschersäule. Wird das mit Wasser eluierbare, nicht umgesetzte Amin mit Säure titriert, so ist eine einfache und schnelle Bestimmung des Reaktionsumsatzes möglich. Beim Eindampfen des salzsauren Eluats erhält man das Aminosäure-hydrochlorid ohne Beimengung von Fremdionen.

Das auf diese Weise gewonnene Hydrochlorid der Antipryl-morpholino-essigsäure (XXVII) kristallisiert beim Anreiben mit Methanol in farblosen Nadeln, die bei 208° unter Zer-

setzung schmelzen.

Nur in größeren Kondensationsansätzen von Glyoxylsäure, Morpholin und Antipyrin kann das Aminosäure-hydrochlorid XXVII infolge seiner geringen Löslichkeit in Methanol durch Zugabe von Methanol in Ausbeuten bis zu 68 % kristallisiert erhalten werden.

Aus dem Aminosäurehydrochlorid läßt sich leicht die freie Aminosäure XXVIII darstellen, indem man die wässrige Lösung des Hydrochlorids mit einer Kationenaustauschersäule umsetzt.



Dabei erhält man beim Eindampfen des ammoniakalischen Eluats das Ammoniumsalz IXXX, das beim mehrmaligen Abdampfen mit Wasser in die freie Aminosäure übergeht. Die so dargestellte freie Antipyrin-morpholino-essigsäure (XXVIII) kristallisiert aus Methanol mit einem halben Mol Kristallwasser.

b) IR-Spektroskopische Untersuchungen des  
Kondensationsprodukts

$\alpha$ -Aminosäuren lassen sich, wie schon auf S.12 gezeigt wurde, an Hand der IR-Spektren ihrer Hydrochloride und der freien Aminosäuren eindeutig charakterisieren. Wie aus den IR-Spektren des Kondensationsproduktes als Hydrochlorid und als freie Aminosäure hervorgeht, gilt dies auch für die am Stickstoff dialkylsubstituierten  $\alpha$ -Aminosäuren.

Abb. 1 zeigt das IR-Spektrum<sup>+)</sup>  des Antipyrin-morpholin-essigsäure-hydrochlorids (XXVII), in Kaliumbromid gepreßt. Zwischen  $3.5 - 4.0 \mu$  ( $2857 - 2500 \text{ cm}^{-1}$ ) liegen die Banden, die der  $\text{NH}$ -Valenzschwingung zuzuordnen sind. Die  $\text{C=O}$  Valenzschwingung der freien Carboxylgruppe tritt erwartungsgemäß bei  $5.72 \mu$  ( $1748 \text{ cm}^{-1}$ ) auf. Die intensive Bande bei  $6.05 \mu$  ( $1653 \text{ cm}^{-1}$ ) ist auf die  $\text{N-C=O}$  Valenzschwingungen im Antipyrinrest zurückzuführen. Sie liegt im Antipyrin bei  $5.98 \mu$  ( $1672 \text{ cm}^{-1}$ ). Die  $\gamma$ -Schwingungen des monosubstituierten Phenylkerns treten bei  $13.13 \mu$  ( $762 \text{ cm}^{-1}$ ) und  $14.38 \mu$  ( $695 \text{ cm}^{-1}$ ) auf.

Im IR-Spektrum der freien Aminosäure (Abb. 2) ist die Bande der freien Carboxylgruppe verschwunden, dafür tritt bei  $6.05 \mu$  ( $1653 \text{ cm}^{-1}$ ) eine breite intensive Absorption auf, die die Banden der  $\text{C=O}$  Valenzschwingungen sowohl der Carboxylatgruppe als auch der  $\text{N-C=O}$  Gruppierung des Antipyrinrests enthält. Zwischen  $3.5 - 4.0 \mu$  sind die Valenzschwingungen der  $\text{NH}$ -Gruppe wenig ausgeprägt. Die  $\gamma$ -Schwingungen des monosubstituierten Phenylkerns liegen nahezu unverändert hinter  $13$  und  $14 \mu$ . Die Wasserbande bei  $2.94 \mu$  ( $3401 \text{ cm}^{-1}$ ) entspricht dem analytisch bestimmten Kristallwassergehalt.

Zum Vergleich wird den Aminosäurespektren in Abb. 3 das IR-Spektrum der Diantipyrin-essigsäure (XVIII) gegenübergestellt. Hier liegt die Carboxylbande bei  $5.78 \mu$  ( $1730 \text{ cm}^{-1}$ ).

<sup>+)</sup>  Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer IR-Spektrophotometer Modell 21 aufgenommen.

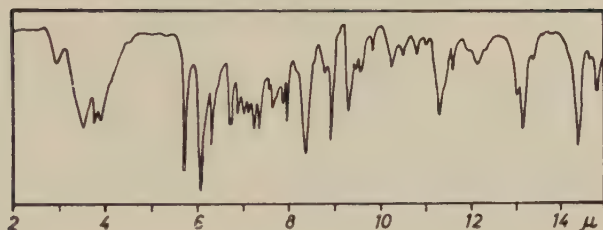


Abb. 1 IR-Spektrum des Antipyril-morpholino-essig-säure-hydrochlorids (XXVII), in KBr gepreßt.

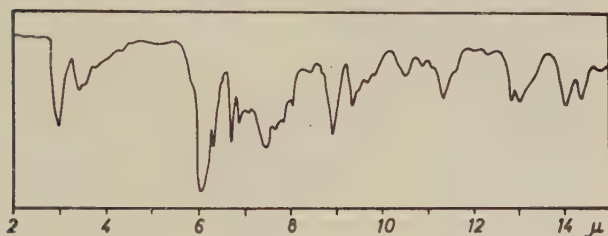


Abb. 2 IR-Spektrum der Antipyril-morpholino-essig-säure (XXVIII), in KBr gepreßt.

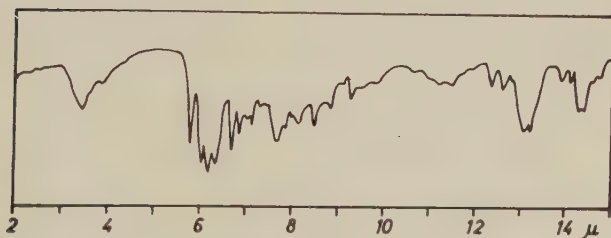


Abb. 3 IR-Spektrum der Diantipyril-essigsäure (XVIII), in KBr gepreßt.

c) Chemischer Strukturbeweis der Antipyryl-  
morpholino-essigsäure

Die Struktur des Kondensationsproduktes und damit auch der Verlauf der Kondensation sollten durch eine eindeutig verlaufende Synthese der Antipyryl-morpholino-essigsäure (XXVIII) gesichert werden. Für eine übersichtliche Darstellung dieser Aminosäure bot sich der Weg über eine vom 4-Formyl-antipyrin (XXX) ausgehende Strecker-Synthese mit Morpholin und die anschließende Verseifung zur Aminosäure an. Der Aldehyd war als Ausgangsprodukt nach ISOO ITO (47) leicht zugänglich.

Cyanhydrinsynthesen mit sekundären Aminen haben KNOEVENAGEL und MERCKLIN erstmalig beschrieben (48). Seither ist diese Reaktion zur Darstellung von  $\alpha$ -N,N-Dialkylaminonitrilen vielfach angewendet worden (40). In Fällen, in denen diese Methode versagt, können die am Stickstoff disubstituierten  $\alpha$ -Aminonitrile in einer Abwandlung der Strecker-Synthese nach ZELINSKY, STADNIKOFF und BUCHERER durch Umsetzung der Carbonylverbindung mit dem Hydrochlorid des sekundärenamins in Gegenwart von Kaliumcyanid gewonnen werden (40).

In Anlehnung an diese Methode ließ sich aus dem 4-Formylantipyrin (XXX) durch Schütteln mit einer konzentrierten Lösung von Morpholinhydrochlorid und Kaliumcyanid das Antipyryl-morpholino-essigsäurenitril (XXXI) in guter Ausbeute darstellen.

Bei der Verseifung des Aminonitrils XXXI nach VELLUZ und Mitarbeitern (41) mit konzentrierter Salzsäure über das

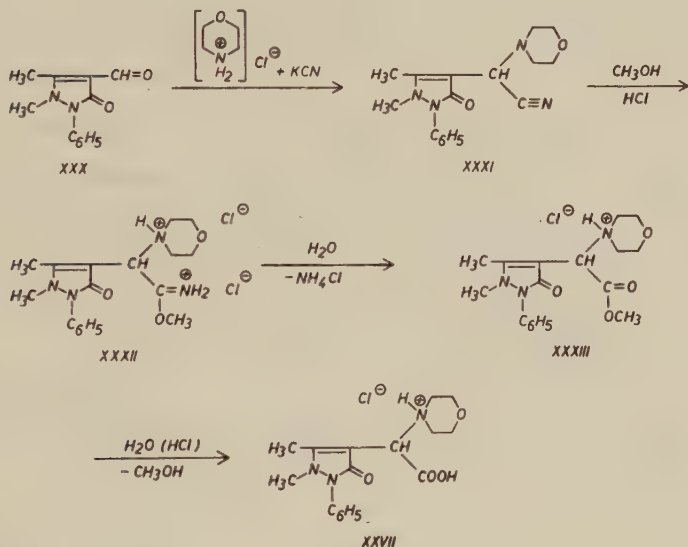
---

(47) ISOO ITO, J.pharmac.Soc.Japan 76, 167 (1956);  
C.A. 50, 13939g (1956).

(48) E.KNOEVENAGEL u. E.MERCKLIN, Ber.dtsch.chem.Ges. 37,  
4087 (1904).

(49) H.HENECKA u. P.KURTZ in HOUBEN-WEYL-MÜLLER: Methoden  
der organischen Chemie. 4. Aufl., Verlag Georg Thieme,  
Stuttgart 1952, Bd. 8, S. 697.

Aminosäureamid entstanden nur sirupartige Verharzungsprodukte und nicht das gesuchte Antipyril-morpholino-essigsäure-hydrochlorid (XXVII).



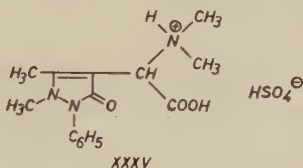
Als schonenderes Verfahren zur Hydrolyse des Antipyril-morpholino-essigsäurenitrils (XXXI) schien die schon bei tiefer Temperatur verlaufende Anlagerung von Alkoholen an die Nitrilgruppe in alkoholischer Salzsäure (49) besser geeignet, die zum Iminoäther-hydrochlorid XXXII führt. Dieses sollte sich über den Aminosäureester XXXIII (50) in das Aminosäurehydrochlorid XXVII umwandeln lassen.

- (50) R.JAY u. Th.CURTIUS, Ber.dtsch.chem.Ges. 27, 59 (1894);  
 Th.CURTIUS, Ber.dtsch.chem.Ges. 31, 2489 (1898);  
 A.N.BAKSHEEV u. N.I.GAVRILOV, Zhur Obshchei Khim. 22,  
 2021 (1952); C.A. 47, 8641 (1953).



sierende, hygroskopische Substanz.

Aus der freien Aminosäure entstand durch Behandeln mit Schwefelsäure in alkoholischer Lösung ein beständiges Salz, das sich aus wässrigem Alkohol umkristallisieren läßt und nach seinem Verhalten und seinen analytischen Werten das saure Sulfat der Antipyryl-dimethylamino-essigsäure (XXXV) ist.



Die IR-Spektren der Antipyryl-dimethylamino-essigsäure und ihres sauren Sulfats XXXV sind in den Abb. 4 und 5 wiedergegeben.

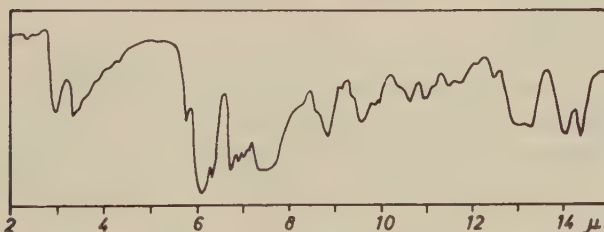


Abb. 4 IR-Spektrum der Antipyryl-dimethylamino-essigsäure, in KBr gepreßt.

Das IR-Spektrum der freien Säure (Abb. 4) zeigt ebenso wie das IR-Spektrum der Antipyryl-morpholino-essigsäure (XXVIII) (vgl. Abb. 2 S. 21) eine intensive breite Bande um  $6.1 \mu$  ( $1640 \text{ cm}^{-1}$ ), die die  $\text{C}=\text{O}$  Valenzschwingungen der Carboxylat-gruppierung und der  $\text{N}-\text{C}=\text{O}$  Gruppe des Antipyrinrests enthält.

Auch sonst ist das Spektrum dem IR-Spektrum der Antipyryl-morpholino-essigsäure weitgehend analog.

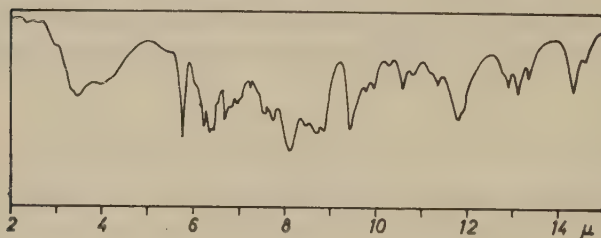


Abb. 5 IR-Spektrum des Antipyryl-dimethylamino-essigsäure-hydrogensulfats (XXXV), in KBr gepreßt.

Im IR-Spektrum des Hydrogensulfats der Antipyryl-dimethylamino-essigsäure (XXXV) (Abb. 5) tritt erwartungsgemäß die C=O Bande der freien Carboxylgruppe bei  $5.78 \mu$  ( $1730 \text{ cm}^{-1}$ ) auf.

Bei der Umsetzung von Glyoxylsäure mit Diäthylamin und Antipyrin beträgt der Umsatz ungefähr 40 %. Als Kondensationsprodukt wurde das Hydrochlorid der Antipyryl-diäthylamino-essigsäure (XXXVI) (siehe S. 24) in Form eines hygroskopischen Harzes isoliert.

Die freie Antipyryl-diäthylamino-essigsäure läßt sich nach Reinigung durch Ionenaustauscherchromatographie beim langen Stehen in Methanol in weißen Kristallen darstellen, die durch Umkristallisieren aus Chloroform-Essigester und Chloroform nur schwierig rein zu erhalten sind und dann bei  $113^{\circ}$  schmelzen.

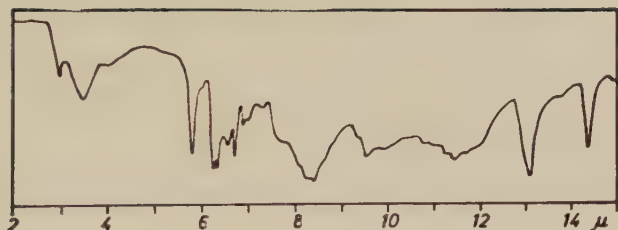


Abb. 6 IR-Spektrum des Antipyryl-diäthylamino-essigsäure-hydrochlorids (XXXVI), in KBr gepreßt.

Das IR-Spektrum des Antipyryl-diäthylamino-essigsäure-hydrochlorids (XXXVI) zeigt Abb. 6. Es entspricht, wie auch das Spektrum der freien Antipyryl-diäthylaminosäure, weitgehend den Spektren der oben beschriebenen Antipyryl-di-alkylamino-essigsäuren. Die C=O Valenzschwingung der Carboxylgruppe liegt bei  $5.79 \mu$  ( $1727 \text{ cm}^{-1}$ ).

Mit Piperidin als Aminkomponente wird ein Reaktionsumsatz von ungefähr 60 % erreicht. Das Hydrochlorid der Antipyryl-piperidino-essigsäure (XXXVII) (siehe S.24) entstand in Form eines amorphen Harzes, dessen IR-Spektrum in Abb. 7 wiedergegeben ist.

Die freie Antipyryl-piperidino-essigsäure bildet nach der Reaktion mit Kationenaustauscher ebenfalls ein gelbliches Harz, das beim vorsichtigen Versetzen einer heißen Chloroformlösung mit Essigester zur Kristallisation gebracht werden kann. Die Reinigung und Kristallisation bereitet auch hier Schwierigkeiten. Durch wechselndes Umkristallisieren aus Chloroform und Chloroform-Essigester erhält man schließlich weiße Nadeln vom Schmelzpunkt  $148^{\circ}$ , die ein halbes Mol Kristallwasser enthalten.

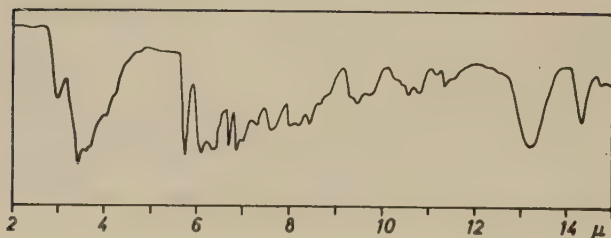


Abb. 7 IR-Spektrum des Antipyrin-piperidino-essigsäure-hydrochlorids (XXXVII), in KBr gepreßt.

In ihrem IR-spektroskopischen Verhalten entsprechen das Hydrochlorid und die freie Aminosäure völlig den bisher beschriebenen Antipyrin-dialkylamino-essigsäuren bzw. ihren Salzen. Das Spektrum des Hydrochlorids (Abb. 7) zeigt bei  $5.75 \mu$  ( $1739 \text{ cm}^{-1}$ ) die C=O Valenzschwingung der Carboxylgruppe. Bei  $6.10 \mu$  ( $1639 \text{ cm}^{-1}$ ) ist eine verhältnismässig breite intensive Bande vorhanden, die der C=O Valenzschwingung der N-C=O Gruppierung im Antipyrinrest zuzuordnen ist. Daneben tritt jedoch auch bei  $6.35 \mu$  ( $1575 \text{ cm}^{-1}$ ) eine breite, wenig schwächere Bande auf.

Die Umsetzung von Glyoxylsäure, Antipyrin und Dibenzylamin war von besonderem Interesse, da über die Entbenzylierung der Dibenzylaminosäure auch die unsubstituierte Aminosäure durch eine Mannich-Kondensation mit Glyoxylsäure zugänglich erschien.

Jedoch blieben alle Kondensationsversuche mit Dibenzylamin erfolglos. Stets wurde bei der Aufarbeitung das gesamte Amin in Form seines in Wasser schwer löslichen Hydrochlorids isoliert.

Zuerst wurde als Erklärung für das Versagen dieser Reaktion eine sterische Hinderung durch die großen Benzyl-

gruppen angenommen. Doch das Molekülmodell der Antipyril-dibenzyl-amino-essigsäure ließ sich ebenso leicht aus Stuart-Briegleb-Atomkalotten aufbauen, wie die anderen am Stickstoff dialkylsubstituierten Antipyril-amino-essigsäuren. Danach blieb als einzige Erklärungsmöglichkeit die im Vergleich zu den anderen stark basischen sekundären Aminen herabgesetzte Basizität des Dibenzylamins.

In den späteren Kondensationsversuchen (siehe S.57) zeigte es sich, daß sich das Dibenzylamin trotz seiner verminderten Basizität unter anderen Reaktionsbedingungen mit Glyoxylsäure und Antipyrin zur Antipyril-dibenzylamino-essigsäure umsetzen läßt.

## 2. Kondensationsversuche mit Ketonen

---

### als CH-aktiven Komponenten

---

Schon ehe MANNICH das allgemeine Prinzip der Umsetzungen von Formaldehyd mit Aminen und CH-aktiven Verbindungen erkannte (4), sind Kondensationen von der Art der Mannich-Reaktion mit Ketonen als CH-aktiven Komponenten beschrieben worden (51,52,53).

- 
- (51) C.M.van MARLE u. B.TOLLENS, Ber.dtsch.chem.Ges. 36, 1351 (1903); B.TOLLENS, Ber.dtsch.chem.Ges. 37, 1435 (1904).  
(52) C.LIEBERMANN u. F.KROPF, Ber.dtsch.chem.Ges. 37, 211(1904).  
(53) Dtsch.Reichs-Pat. 254714 (1911), Farbenfabr.Bayer u. Co.; C. 1913, I, 352.  
Dtsch.Reichs-Pat. 266656 (1912), Farbenfabr.Bayer u. Co.; C. 1913, II, 1832.  
Dtsch.Reichs-Pat. 267347 (1912), Farbenfabr.Bayer u. Co.; C. 1913, II, 2068.

Seither ist schon eine sehr große Zahl von Ketonen oder verwandten Verbindungen in die Mannich-Reaktion eingesetzt worden, so daß die Ketone unter den CH-aktiven Komponenten den größten Raum einnehmen.

Vom Aceton sind mit Formaldehyd und verschiedenen sekundären Aminen Mannich-Basen mit guten Ausbeuten dargestellt worden (54). Trotzdem ließen sich die Glyoxylsäure-Kondensationen nicht auf Aceton als CH-aktive Komponente übertragen. Unter den beim Antipyrin beschriebenen Reaktionsbedingungen entstand keine Aminosäure, und bei den Umsatzbestimmungen konnte das eingesetzte Morpholin quantitativ zurücktitiert werden. Auch wenn die Kondensation mit geringeren oder höheren Säurekonzentrationen durchgeführt wurde, ließen sich die Ergebnisse nicht verbessern.

Ebenso konnte mit Acetophenon, von dem sich die entsprechenden Mannich-Basen mit Formaldehyd und sekundären Aminen glatt darstellen lassen (55), nach dem oben beschriebenen Kondensationsverfahren keine Aminosäure erhalten werden. Auch hier blieben Variationen des pH-Wertes bei der Kondensation ohne Erfolg.

Auch mit den Ketonen Isopropyl-methyl-keton (56) und Benzyl-methyl-keton (57), die sich schon in Mannich-Reaktionen mit Formaldehyd bewährt haben, waren keine Umsetzungen mit Glyoxylsäure und Morpholin bzw. Dimethylamin möglich.

---

(54) loc.cit. (3) S. 118.

(55) loc.cit. (3) S. 103.

(56) A.M.DOWNES, N.S.GILL u. F.LIONS, J.Amer.chem.Soc. 72, 3464 (1950); Australian J.Sci. 10, 147 (1948); C.A. 42, 7257 (1948).

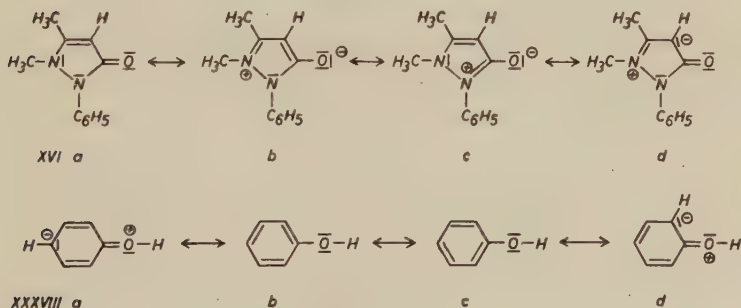
R.JACQUIER, M.MOUSSERON u. S.BOYER, Bull.Soc.chim. France 1956, 1653.

(57) loc.cit. (3) S. 119, 122.

### 3. Phenole als CH-aktive Komponenten

Das Mißlingen der Mannich-Kondensationen mit Glyoxylsäure bei den Ketonen steht im Gegensatz zu den erfolgreichen Umsetzungen von Antipyrin als CH-aktiver Komponente mit Glyoxylsäure und sekundären Aminen. Beim Versuch, diesen gegensätzlichen Verlauf der Mannich-Reaktionen mit Glyoxylsäure durch die unterschiedlichen Eigenschaften der beiden CH-aktiven Komponenten zu erklären, wird man auf die Nukleophilität beider CH-aktiven Verbindungen aufmerksam.

Während bei den Ketonen nur das Anion stark nukleophilen Charakter besitzt und deshalb zur Entfaltung der vollen Nukleophilität zuerst ein Proton abgespalten werden muß, sind beim Antipyrin (XVI) schon mit dem neutralen Molekül besonders in 4-Stellung nukleophile Reaktionen möglich, was in der mesomeren Grenzform XVI<sub>d</sub> zum Ausdruck kommt. Diese Mesomerieverhältnisse im Antipyrin stehen in enger Analogie zu der Mesomerie in den Phenolen, deren nukleophile Reaktionsfähigkeit besonders aus den Grenzstrukturen XXXVIII<sub>a</sub> und XXXVIII<sub>d</sub> hervorgeht.



Es lag deshalb nahe, in die weiteren Kondensationsversuche Phenole als stark nukleophile CH-aktive Verbindungen einzusetzen, zumal schon im Jahre 1895 Mannich-Reaktionen mit

Formaldehyd, sekundären Aminen und Phenolen beobachtet worden sind (58), und seither eine große Zahl von Phenolen aminomethyliert worden ist (59).

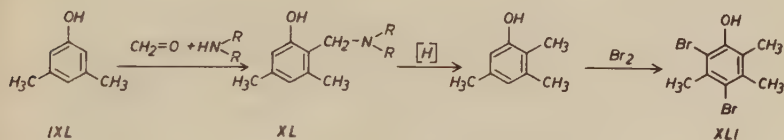
Eine Komplikation des Reaktionsverlaufs ergibt sich bei den Phenolen daraus, daß sie in o- und p-Stellung im Sinne einer Mannich-Reaktion reagieren können. So können in den Phenolkern drei Dialkylaminomethylreste in 2, 4 und 6-Stellung eingeführt werden (60), und bei den meisten normalen Mannich-Kondensationen mit Phenolen bilden sich Gemische verschiedener Verbindungen. Um die Entstehung solcher Gemische zu vermeiden, wurden für die Kondensationen mit Glyoxylsäure und sekundären Aminen Phenole mit geeigneter Substitution im Kern ausgewählt, bei denen schon in den Mannich-Reaktionen mit Formaldehyd einheitliche Aminomethylierungen beobachtet worden sind.

#### a) 3.5-Dimethyl-phenol

Das 3.5-Dimethyl-phenol (IXL) wurde zuerst von AUWERS und DOMBROWSKI (61) als CH-aktive Komponente in die Mannich-Kondensation eingesetzt und dabei zur einfachen Mannich-Base XL umgesetzt. Seither sind verschiedene Mannich-Reaktionen mit 3.5-Dimethyl-phenol beschrieben worden, die in allen Fällen unter Bildung des einheitlich einfach aminomethylierten Phenols verliefen (62). In einem Beispiel wurde von CALDWELL und THOMPSON durch folgende zum 2.4-Dibrom-3.5.6-trimethyl-phenol

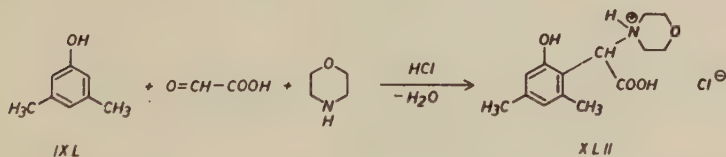
- 
- (58) Dtsch.Reichs-Pat. 92309 (1895) Farbenfabr.Bayer u. Co.; C. 1897, II, 509.  
(59) loc.cit. (3) S. 140.  
(60) H.A.BRUSON u. C.W.MacMULLEN, J.Amer.chem.Soc. 63, 270 (1941).  
(61) K.AUWERS u. A.DOMBROWSKI, Liebigs Ann.Chem. 344, 280 (1906).  
(62) loc.cit. (3) S. 146.

(XLI) führende Reaktion gezeigt, daß die entstehenden Mannich-Basen XL die in o-Stellung aminomethylierten Phenole sind (63).



Demnach tritt beim 3.5-Dimethyl-phenol die Mannich-Kondensation einheitlich in o-Stellung zur phenolischen Hydroxylgruppe ein.

Das 3.5-Dimethyl-phenol wurde analog zu dem für das Anti-pyrimin beschriebenen Verfahren in alkoholischer Lösung mit Glyoxylsäure und Morpholin umgesetzt. Bei der Aufarbeitung wurde nach Extraktion des nicht umgesetzten Phenols mit Benzol aus saurer Lösung das überschüssige Amin wieder durch Chromatographie über eine Anionenaustauschersäule abgetrennt. Bei der Titration des nicht umgesetztenamins wurden Umsätze von 10 - 40 % festgestellt. Die besten Reaktionsumsätze wurden bei pH 4 - 5 erreicht.



Aus den Kondensationsansätzen konnte als Reaktionsprodukt ein gelbliches, äußerst hygroskopisches Harz isoliert werden,

(63) W.T.CALDWELL u. T.R.THOMPSON, J.Amer.chem.Soc. 61, 765 (1939).

das die Eigenschaften eines Aminosäurehydrochlorids zeigt und für das in Analogie zu den Kondensationsprodukten des 3.5-Dimethyl-phenols mit Formaldehyd und sekundärem Amin die Struktur des [2-Hydroxy-4.6-dimethyl-phenyl]-morpholino-essigsäure-hydrochlorids (XLII) anzunehmen ist.

Auch die freie Aminosäure, die sich durch Chromatographie an Kationenaustauscher darstellen läßt, ist hygroskopisch und konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Ebenso waren sämtliche Versuche erfolglos, die Aminosäure durch wiederholte Ionenaustauscherchromatographie kristallin zu gewinnen oder kristallisierte Derivate darzustellen.

Doch an Hand der IR-Spektren des Hydrochlorids (Abb. 8) und der freien Aminosäuren (Abb. 9) ist eine eindeutige Charakterisierung der [2-Hydroxy-4.6-dimethyl-phenyl]-morpholino-essigsäure möglich.

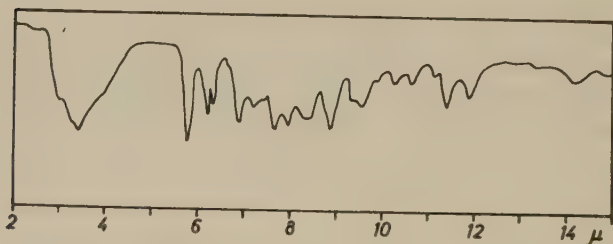


Abb. 8 IR-Spektrum des [2-Hydroxy-4.6-dimethyl-phenyl]-morpholino-essigsäure-hydrochlorids (XLII), in KBr gepreßt.

Im Hydrochlorid (Abb. 8) liegt die C=O Valenzschwingung der freien Carboxylgruppe, wie zu erwarten, bei  $5.74\ \mu$  ( $1742\ \text{cm}^{-1}$ ). In der breiten und intensiven Absorption zwischen  $3\ \mu$  ( $3330\ \text{cm}^{-1}$ ) und  $4\ \mu$  ( $2500\ \text{cm}^{-1}$ ) liegen die Valenzschwingungen der assoziierten OH-Gruppen der Carboxylgruppe

und des Phenols und die Valenzschwingungen der  $\text{NH}$ -Gruppierung. Die  $\gamma$ -Schwingung des 1.2.3.5-tetrasubstituierten Phenylkerns liegt bei  $11.35 \mu$  ( $881 \text{ cm}^{-1}$ ) (64).

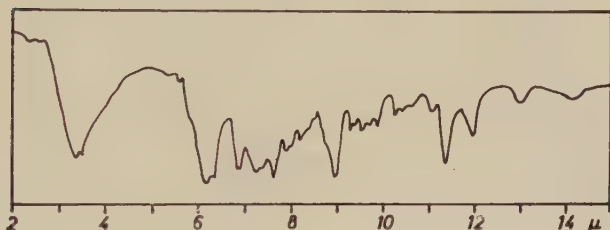


Abb. 9 IR-Spektrum der [2-Hydroxy-4.6-dimethylphenyl]-morpholino-essigsäure, in KBr gepreßt.

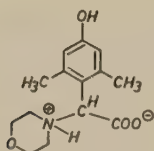
In der freien Aminosäure liegt die intensive Carboxylatbande bei  $6.15 \mu$  ( $1626 \text{ cm}^{-1}$ ). Die  $\gamma$ -Schwingungen des 1.2.3.5-tetrasubstituierten Phenylkerns treten unverändert bei  $11.35 \mu$  ( $881 \text{ cm}^{-1}$ ) auf.

Aus einem genaueren Vergleich der beiden Spektren kann ein Hinweis darauf entnommen werden, daß die Substitution in o-Stellung zur phenolischen OH-Gruppe erfolgt ist: Im Gegensatz zur p-Hydroxy-phenyl-essigsäure-Gruppierung XLIIa, in der keine intramolekulare Beeinflussung der OH-Gruppe durch die Carboxylat-Gruppe möglich ist, sollte im o-Hydroxy-phenyl-essigsäure-System XLIIb beim Übergang vom Hydrochlorid zur freien Aminosäure eine starke intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zwischen phenolischer OH- und Carboxylat-Gruppe auftreten. Tatsächlich ist die im Spektrum des Hydrochlorids (Abb. 8) schwach

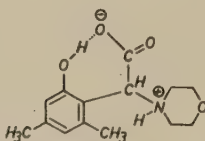
---

(64) H.DANNENBERG, U.SCHIEDT u. W.STEIDLE, Z.Naturforsch. 8b, 269 (1953).

ausgeprägte OH-Bande bei  $2.96 \mu$  ( $3378 \text{ cm}^{-1}$ ) im Aminosäurespektrum (Abb. 9) infolge Rotverschiebung unter der intensiven Absorption bei  $3 - 4 \mu$  ( $3330 - 2500 \text{ cm}^{-1}$ ) nicht mehr zu erkennen.



XLIII a



XLIII b

#### b) Guajacol als CH-aktive Komponente

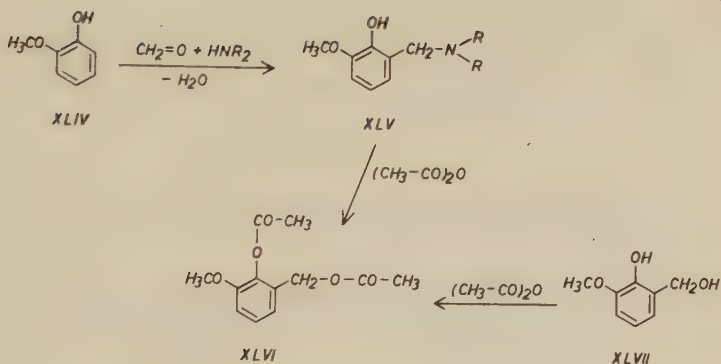
Im Guajacol (XLIV) sind elektrophile Substitutionen im Phenylkern durch den mesomeren Effekt der Hydroxylgruppe und der Methoxygruppe erleichtert. Demnach ist auch das Guajacol zur Mannich-Reaktion geeignet.

Die erste Mannich-Kondensation mit Guajacol, Formaldehyd und sekundärem Amin wurde schon im Jahre 1906 von AUWERS und DOMBROWSKI (61) durchgeführt. Seither sind noch weitere einheitlich verlaufende Mannich-Reaktionen des Guajacols beschrieben worden (65).

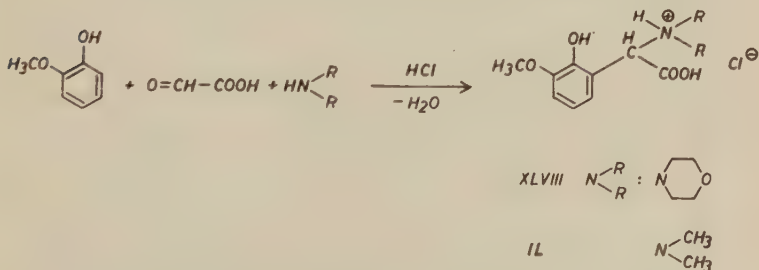
Bei der Umsetzung der Guajacol-Mannich-Base XLV mit Essigsäureanhydrid entstand ein Diacetylderivat XLVI, das mit dem aus o-Vanillinalkohol (XLVII) hergestellten Diacetat identisch war (66). Demnach tritt auch im Guajacol bei der Mannich-Kondensation der Aminomethylrest in o-Stellung zur Hydroxylgruppe ein.

(65) loc.cit (3) S. 143.

(66) E.L.ELIEL, J.Amer.chem.Soc. 73, 43 (1951).



Bei den Kondensationen von Guajacol mit Glyoxylsäure und Morpholin oder Dimethylamin bei pH 4 wurden Umsätze von 20 - 25 % festgestellt. Die Hydrochloride der [Hydroxy-methoxy-phenyl]-morpholino-essigsäure und der [Hydroxy-methoxy-phenyl]-dimethylamino-essigsäure konnten nur als Harze erhalten werden. Für sie sind, der oben beschriebenen Reaktionsfolge gemäß, die Strukturen des [2-Hydroxy-3-methoxy-phenyl]-morpholino-essigsäure-hydrochlorids (XLVIII) und des [2-Hydroxy-3-methoxy-phenyl]-dimethylamino-essigsäure-hydrochlorids (IL) anzunehmen.



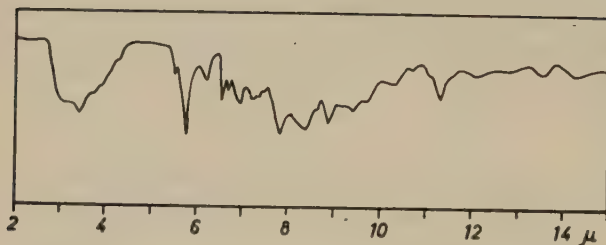


Abb. 10 IR-Spektrum des [2-Hydroxy-3-methoxy-phenyl]-morpholino-essigsäure-hydrochlorids (XLVIII), in KBr gepreßt.

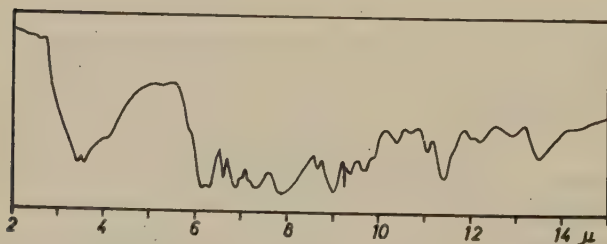


Abb. 11 IR-Spektrum der [2-Hydroxy-3-methoxy-phenyl]-morpholino-essigsäure, in KBr gepreßt.

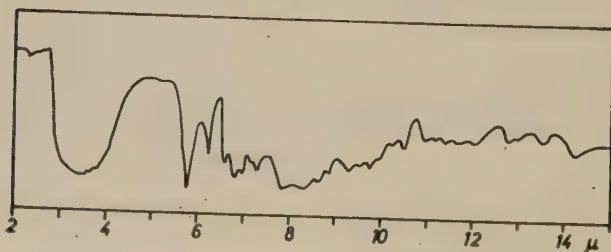


Abb. 12 IR-Spektrum des [2-Hydroxy-3-methoxy-phenyl]-dimethylamino-essigsäure-hydrochlorids (IL), in KBr gepreßt.

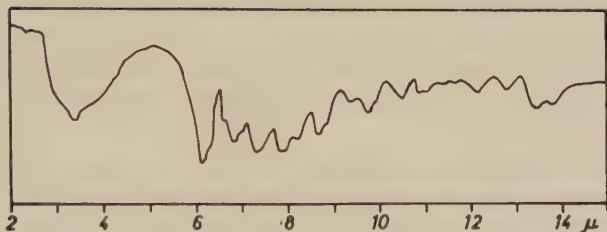


Abb. 13 IR-Spektrum der [2-Hydroxy-3-methoxy-phenyl]-dimethylamino-essigsäure, in KBr gepreßt.

Auch diese phenolischen N.N-Dialkylaminosäuren besitzen eine äußerst geringe Kristallisationstendenz, denn die freie [2-Hydroxy-3-methoxy-phenyl]-morpholino-essigsäure und [2-Hydroxy-3-methoxy-phenyl]-dimethylamino-essigsäure konnten nicht zur Kristallisation gebracht werden. Ebenso waren sämtliche Versuche zur Darstellung kristalliner Derivate oder Salze dieser Aminosäuren erfolglos.

In den Abb. 10 - 13 sind die IR-Spektren der Hydrochloride und der freien Aminosäuren einander gegenübergestellt.

Alle Versuche, kristallisierte Derivate der oben beschriebenen phenolischen Dialkylaminosäuren darzustellen, schlugen fehl. Neben Schwefelsäure, Perchlorsäure und Hexachlor-platinsäure lieferten auch die organischen Säuren, die sich sonst für die Charakterisierung von basischen Verbindungen eignen, wie Pikrinsäure, Pikrolonsäure, Dillitursäure, Flaviansäure und Oxalsäure keine kristallisierten Salze.

Da es möglich war, daß die Carboxylfunktion die Ursache für die im Vergleich zu den quartären Ammoniumsalzen stark herabgesetzte Kristallisationstendenz der Dialkylaminosäuren war, wurde nach einer Möglichkeit gesucht, diesen unge-

wünschten Einfluß der Carboxylgruppe durch Umwandlung in ein geeignetes Säurederivat auszuschalten. Sei es, um dadurch zu kristallinen Derivaten der nicht kristallisierten Aminosäuren zu kommen, oder ein allgemein für die schwierige Isolierung der N.N-Dialkylaminosäuren anwendbares Verfahren zu finden.

Hierfür schienen die von BODANSKY in die Eiweißchemie eingeführten p-Nitrophenylester (67) gut geeignet. Durch die Einführung der p-Nitrophenylgruppierung sollte die Kristallisationsfähigkeit des Aminosäureesters stark erhöht werden. Darüber hinaus sollten sich diese Ester infolge des Säureanhydridcharakters der Esterbindung wieder leicht in die Aminosäuren und p-Nitrophenol spalten lassen. Die bei den Umsetzungen von Di-p-nitrophenylsulfit mit den N.N-Dialkylaminosäuren entstehenden Reaktionsprodukte zerfielen zwar sehr leicht wieder in Aminosäure und p-Nitrophenol, doch konnten sie nicht zur Kristallisation gebracht werden.

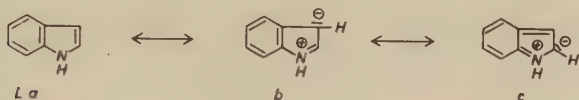
#### 4. Indol als CH-aktive Komponente

Ebenso wie die Phenole zählt das Indol zu den Ringsystemen, die elektrophilen Substitutionsreaktionen leicht zugänglich sind. Diese nukleophile Reaktionsbereitschaft des Indols kommt in den mesomeren Grenzstrukturen Lb und Lc deutlich zum Ausdruck. Da die Grenzstruktur Lc infolge der Aufhebung der Aromatisierung im Phenylkern gegenüber der Struktur Lb benachteiligt ist, führen die elektrophilen Substitutionen am Indol im allgemeinen zu den in 3-Stellung substituierten Derivaten, so z.B. die Vilsmeier-Haack-Re-

---

(67) M.BODANSZKY, Nature 175, 685 (1955); Acta chim.Acad. Sci.hung. 10, 335 (1957); C.A. 52, 6188 (1958).

aktion mit N-Methylformanilid zum Indol-3-aldehyd (68).



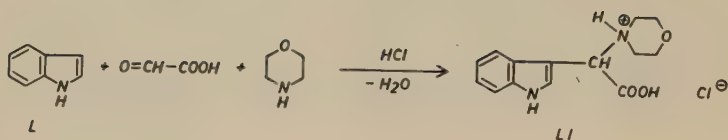
In die Mannich-Kondensation wurde das Indol zum erstenmal von KÜHN und STEIN mit Formaldehyd und sekundären Aminen eingesetzt (69). Die mit Dimethylamin entstandene Mannich-Base des Indols ist das Gramin, für das von WIELAND und HSING die Struktur des 3-Dimethylaminomethylindols bewiesen worden ist (70). Demnach erfolgt die Mannich-Kondensation beim Indol in  $\beta$ -Stellung, wie es auf Grund der Resonanzstruktur Lb zu erwarten ist.

Bei der Kondensation von Indol mit Glyoxylsäure und Morphin nach dem oben beschriebenen Verfahren entstand neben einer größeren Menge farbiger Nebenprodukte das Hydrochlorid der Indolyl-morpholino-essigsäure (LI) in geringen Ausbeuten als rotes, gegen Oxydation und Lichteinwirkung empfindliches Harz, das nicht in reiner, kristalliner Form gewonnen werden konnte. Mit der Anwendung eines doppelten Überschusses an Glyoxylsäure und Amin konnte bei der Kondensation der titrierbare Umsatz auf 70 %, bezogen auf das eingesetzte Indol, erhöht werden, doch ließ sich die Ausbeute an rohem Hydrochlorid wenig verbessern.

(68) A.C.SHABICA, E.E.HOWE, J.B.ZIEGLER u. M.TISHLER, J.Amer.chem.Soc. 68, 1156 (1946).

(69) H.KÜHN u. O.STEIN, Ber.dtsch.chem.Ges. 70, 567 (1937).

(70) T.WIELAND u. C.Y.HSING, Liebigs Ann.Chem. 526, 188 (1936).



Auch die Reinigung und Kristallisation der freien Indolmorpholino-essigsäure bereitete erhebliche Schwierigkeiten. Doch durch wiederholte Chromatographie an Kationen- und Anionenaustauschersäulen konnte sie schließlich in fast weißen, 1/2 Mol Kristallwasser enthaltenden Kristallen gewonnen werden.

In Analogie zu den Reaktionsprodukten der Mannich-Kondensationen mit Formaldehyd ist ihr die Struktur eines Indol-3-Derivats zuzuschreiben. Dafür sprechen auch die im Avena Zylinder-Test gefundenen Wuchsstoffeigenschaften (71) der Aminosäure.

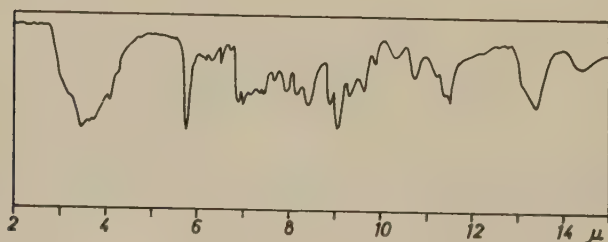


Abb. 14 IR-Spektrum des Hydrochlorids der  $\beta$ -Indolylmorpholino-essigsäure (LI), in KBr gepreßt.

---

(71) Für die Durchführung dieser Versuche sei Herrn Dr. M.BUSSE, Botan.Inst.d.Universität München herzlich gedankt.

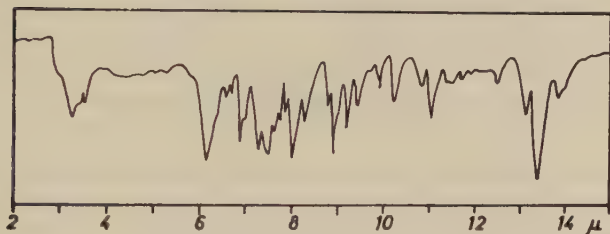


Abb. 15 IR-Spektrum der  $\beta$ -Indolyl-morpholino-essigsäure, in KBr gepreßt.

Abb. 14 zeigt das IR-Spektrum des  $\beta$ -Indolyl-morpholino-essigsäure-hydrochlorids (LI). Die Carboxylbande liegt bei  $5.77 \mu$  ( $1733 \text{ cm}^{-1}$ ). Die  $\gamma$ -Schwingung des o-disubstituierten Phenylkerns tritt bei  $13.4 \mu$  ( $746 \text{ cm}^{-1}$ ) auf.

Das IR-Spektrum der freien  $\beta$ -Indolyl-morpholino-essigsäure ist in Abb. 15 wiedergegeben. Die Carboxylatbande liegt bei  $6.15 \mu$  ( $1626 \text{ cm}^{-1}$ ), die  $\gamma$ -Schwingung unverändert bei  $13.4 \mu$  ( $746 \text{ cm}^{-1}$ ).

## C. Kondensationen mit Glyoxylsäure-Äthylester

### 1. Kondensationsversuche mit Glyoxylsäure-

#### Äthylester-halbacetal

Nachdem Versuche, aus der Antipyrin-morpholino-essigsäure durch Veresterung mit alkoholischer Salzsäure den Äthylester darzustellen, nur zu Verharzungsprodukten und nicht zum Aminosäureester geführt hatten, lag es nahe, die Darstellung des Antipyrin-morpholino-essigsäure-Äthylesters durch Kondensation von Antipyrin, Morpholin und Glyoxylsäure-Äthylester zu versuchen, dessen Äthylhalbacetal LII leicht erhältlich ist.

Doch alle Versuche, das Halbacetal des Glyoxylsäureesters in Analogie zu den oben beschriebenen Glyoxylsäure-Kondensationen mit Morpholin und Antipyrin umzusetzen, blieben erfolglos. Aus dem Reaktionsgemisch konnten stets nur das nicht umgesetzte Morpholin nahezu quantitativ als Hydrochlorid und in wechselnden Mengen die Diantipyrin-essigsäure (XVIII) und ihr Äthylester isoliert werden.

Für eine Erklärung dieses Reaktionsverlaufs war vor allem die Stabilität des Halbacetals des Glyoxylsäure-Äthylesters (LII) (72) in Betracht zu ziehen. Denn dieses ist umersetzt destillierbar und kann nur mit sehr starken alkoholentziehenden Mitteln in den Glyoxylsäureester mit freier Aldehydgruppe (LIII) übergeführt werden (73). Es war daher denkbar, daß infolge der Beständigkeit des Halbacetals die Aldehydgruppe einem Angriff des Amins entzogen und so der erste Schritt der Kondensationsreaktion (vgl. S. 2 u. 17) verhindert

---

(72) O. BAYER in HOUBEN-WEYL-MÜLLER: Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1954, Bd. 7/1, S. 416.

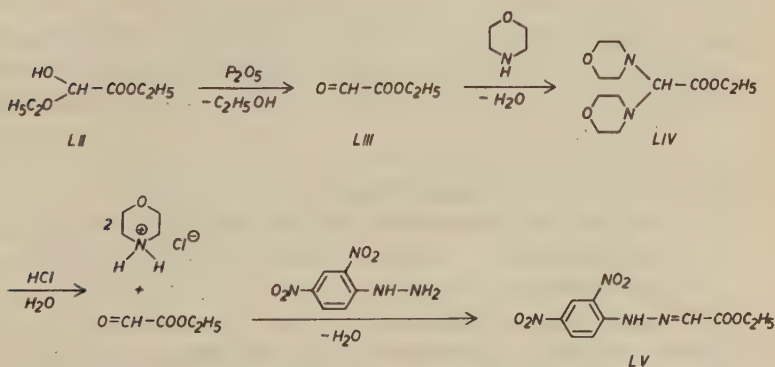
(73) W. TRAUBE, Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 4953 (1907).

wird.

Um dies zu vermeiden, mußte der Glyoxylsäureäthylester (LIII) mit freier Aldehydgruppe in einem inerten Lösungsmittel mit Morpholin umgesetzt werden und daran anschließend die säurekatalysierte Kondensation mit Antipyrin durchgeführt werden.

## 2. Dimorpholino-essigsäure-äthylester

Das Halbacetal des Glyoxylsäureäthylesters (LII) wurde daher nach TRAUBE mit Phosphorpentoxyd in den freien Aldehydäthylester LIII übergeführt (73) und in ätherischer Lösung mit Morpholin umgesetzt. Dabei entstand ein Reaktionsprodukt, das sich aus Petroläther umkristallisieren läßt, mit der Zusammensetzung  $C_{12}H_{22}N_2O_4$ . Da das IR-Spektrum der Verbindung keine OH- oder NH-Valenzschwingungen und im Bereich der C=O Valenzschwingungen nur eine Bande bei  $5.75 \mu$  ( $1739 \text{ cm}^{-1}$ ) zeigt, die einer Estergruppe zuzuordnen ist, muß es sich um ein N.N-Acetal des Glyoxylsäureäthylesters der Struktur LIV handeln.



Solche N.N-Acetale sind schon von verschiedenen Aldehyden als beständige Verbindungen beschrieben worden (74). Sie sind jedoch gegen Säure sehr instabil und werden in den Aldehyd und das Aminsalt gespalten.

Auch bei dem N.N-Acetal des Glyoxylsäure-äthylesters ließ sich eine Spaltung mit Säure durchführen und damit die Struktur sichern. Bei der Titration des Dimorpholinoessigsäureesters mit Säure wurde die theoretische Menge Amin titriert, und der bei der Spaltung mit Säure entstandene Glyoxylsäureester konnte als Dinitrophenylhydrazon LV isoliert werden.

### 3. Antipyryl-morpholino-essigsäure-äthylester

Nach HUNT und WAGNER (75,13) und nach Arbeiten von BÖHME und Mitarbeitern (14,15,16) entsteht bei der Einwirkung von Säure auf N.N-Acetale V (vgl. S. 3) zuerst das monoquartäre Ammoniumsalz VI, das dann in das Aminsalt und dasselbe Carbenium-Immonium-Salz VII zerfällt, das bei der Mannich-Reaktion als Zwischenprodukt angenommen wird (vgl. S. 3).

Auf diese Weise sind die Carbenium-Immonium-Salze in geeigneten Lösungsmitteln dargestellt und mit CH-aktiven Komponenten II zu Mannich-Basen III umgesetzt worden (16,76) (vgl. S. 3). Auch der Dimorpholinoessigsäureester

---

(74) M.M.SPRUNG, Chem.Reviews 26, 297 (1940).

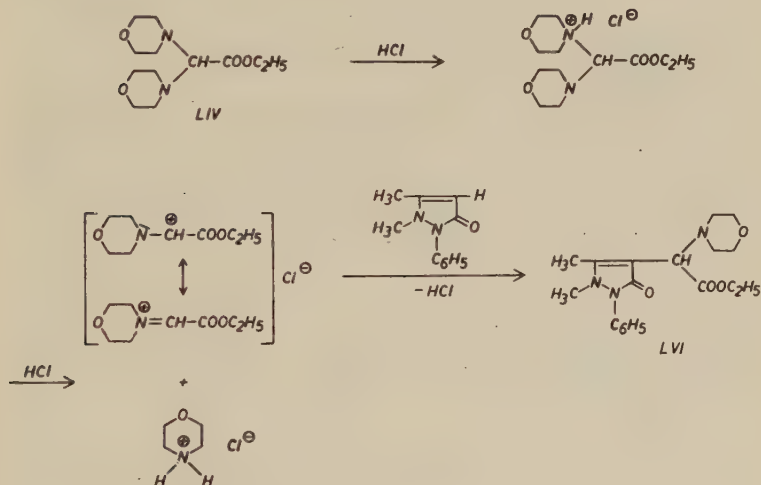
G.PIEPER in HOUBEN-WEYL-MÜLLER: Methoden der organischen Chemie, 4.Aufl., Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1958, Bd. 11/2, S. 75.

loc.cit(3) S. 50.

(75) W.C.HUNT u. E.C.WAGNER, J.org.Chemistry 16, 1792 (1951)

(76) H.BÖHME, E.MUNDLOS u. G.KEITZER, Chem.Ber. 91, 656 (1958).

LIV mußte sich demnach in Gegenwart von Antipyrin und Säure zum Antipyrin-morpholino-essigsäure-äthylester (LVI) umsetzen lassen.



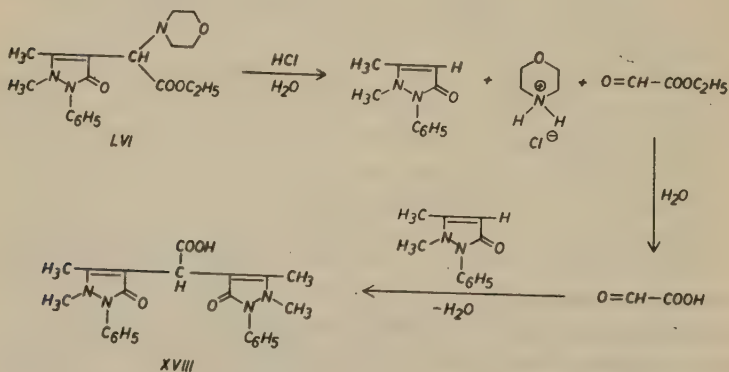
Tatsächlich konnte nach der Einwirkung des Dimorpholino-essigsäureesters LIV auf Antipyrin in Gegenwart von Säure der Antipyrin-morpholino-essigsäureäthylester (LVI) isoliert werden. Die besten Ausbeuten an Antipyrin-morpholino-essigsäureester, ungefähr 50 %, lassen sich dann erreichen, wenn zu dieser Kondensation 1 Mol Säure verwendet wird. Als Nebenprodukt tritt in wechselnden Ausbeuten stets die Antipyrin-morpholino-essigsäure auf, die bei der Kondensation offensichtlich durch Verseifung des Aminosäureesters LVI entsteht.

Das IR-Spektrum des Antipyrin-morpholino-essigsäure-äthylesters zeigt die erwarteten charakteristischen Banden. Die  $C=O$  Valenzschwingungen der Estergruppe und der  $N-C=O$  Gruppierung des Antipyrinrests treten bei  $5.73 \mu$  ( $1745 \text{ cm}^{-1}$ ) und  $6.02 \mu$  ( $1661 \text{ cm}^{-1}$ ) auf. Daneben sind keine  $NH$ - und

OH-Valenzschwingungen vorhanden.

Ein Strukturbeweis für den Ester der Antipyryl-morpholino-essigsäure ist leicht durch alkalische Verseifung möglich. Das nach dem Ansäuern mit Salzsäure entstehende Reaktionsprodukt ist in allen Eigenschaften mit dem Antipyryl-morpholino-essigsäure-hydrochlorid (XXVII) (vgl. S. 18) identisch.

Ganz anders verliefen dagegen die Versuche, den Ester durch Kochen mit verdünnter Salzsäure zu verseifen. Dabei entstand in praktisch quantitativer Ausbeute Diantipyryl-essigsäure (XVIII). Als weiteres Reaktionsprodukt wurde Morpholinhydrochlorid isoliert.



Bei einem Verseifungsversuch mit geringerer Säurekonzentration (0.5 n HCl) entstand neben der Diantipyryl-essigsäure (XVIII) auch eine geringe Menge Antipyryl-morpholino-essigsäure-hydrochlorid (XXVII). Das läßt vermuten, daß die Verseifung und die Spaltung des Antipyryl-morpholino-essigsäureesters LVI konkurrierende Reaktionen sind, und daß die Richtung der Reaktion von der Säurekonzentration abhängt.

Die Spaltungsreaktion des Esters LVI unter Bildung von Diantipryl-essigsäure (XVIII) und Morpholinhydrochlorid ist nur zu verstehen, wenn man eine Spaltung des Esters im Sinne einer Umkehrung der Mannich-Kondensation mit Glyoxylsäureester annimmt, da sich das verseifte Antipryl-morpholino-essigsäure-hydrochlorid unter den Reaktionsbedingungen als beständig erwiesen hat. Daß sich dann aus den Spaltprodukten unter den Bedingungen der sauren Verseifung als stabiles Endprodukt die Diantipryl-essigsäure (XVIII) bildet, ist nach den Erfahrungen mit den Glyoxylsäure-Kondensationen verständlich.

Eine solche Umkehrung der Mannich-Reaktion hat schon MANNICH beim Erhitzen einer Mannich-Base aus Antipyrin, Formaldehyd und sekundärem Amin in starker Säure beobachtet (4) und auch LARRAMONA und TCHOUBAR haben die Umkehrbarkeit der Mannich-Reaktion in verschiedenen Fällen diskutiert (77).

Trotzdem ist die starke Erhöhung der Säureempfindlichkeit beim Übergang von den Kondensationsprodukten der Glyoxylsäure zu denen des Glyoxylsäureesters überraschend.

#### 4. Versuche zur Aminolyse des

##### Dimorpholino-essigsäure-äthylesters

Da im Dimorpholino-essigsäure-äthylester (LIV) (vgl. S. 47) die Aldehydfunktion des Glyoxylsäureesters durch die im Alkalischen beständige N.N-Acetalgruppierung gegen Veränderungen geschützt ist, war es denkbar, durch Aminolyse des Esters LIV zu den N.N-Acetalen der Glyoxylsäureamide

---

(77) H.LARRAMONA u. B.TCHOUBAR, Bull.Soc.chim.France 1953, C.53. H.LARRAMONA, C.R.hebd.Séances Acad.Sci. 240, 2544 (1955).

zu kommen. Diese sollten sich mit Säure in Morpholinsalz und das Glyoxylsäureamid mit freier Aldehydgruppe spalten lassen.

Diese Darstellungsmöglichkeit für Glyoxylsäureamide verdiente deshalb Interesse, da Glyoxylsäureamide mit freier Aldehydgruppe anscheinend noch nicht rein dargestellt worden sind. Zwar sind Aldehydderivate von Glyoxylsäureamiden, zu denen auch die als Zwischenprodukte für Isatinsynthesen vielfach dargestellten Isonitroso-acetanilide gezählt werden können, schon länger bekannt, und auch die Bildung von Glyoxylsäureamid in Lösung ist durch Umsetzung mit Aldehydeagenzien nachgewiesen worden (78). Doch sind Hydrat, Halbacetal und N.O-Halbacetal des Glyoxylsäureamids erst in neuerer Zeit beschrieben worden (79).

Die Aminolyse des Dimorpholino-essigsäure-äthylesters zum Morpholid wurde zunächst durch Erhitzen des Esters in Morpholin versucht. Nach 3-stündigem Kochen unter Rückfluß konnte keine Umsetzung festgestellt werden. Selbst nach 4-tägigem Erhitzen im Bombenrohr auf 170° wurden wieder 95 % Ausgangsprodukt isoliert. Auch durch Zusätze, denen katalytische Wirksamkeit zugeschrieben wird, wie Methanol (80), Methanol und Alkoholat (81),

---

(78) T.CURTIUS, A.DARAPSKY u. E.MÜLLER, Ber.dtsch.chem.Ges. 39, 3430 (1906).

E.MÜLLER, Ber.dtsch.chem.Ges. 42, 3278 (1909).

(79) G.H.WHITFIELD, Brit.Pat. 793807 (1958), Imperial Chemical Ind.Ltd.; C.A. 53, 227d (1959); Brit.Pat. 797604 (1958), Imperial Chemical Ind.Ltd.; C.A. 53, 5137e (1959).

(80) loc.cit. (49) S. 659.

(81) R.BALTZLY, I.M.BERGER u. A.A.ROTHSTEIN, J.Amer.chem. Soc. 72, 4149 (1950).

vgl. P.B.RUSSEL, J.Amer.chem.Soc. 72, 1853 (1950).

Wasser (82) und Ammoniumsalz (83), konnte die Morpholidbildung nicht erzwungen werden.

Da nach BALTZLY und Mitarbeitern (81) Ammoniak in der Aminolyse von Estern wesentlich rascher reagiert als sekundäre Amine und da bei der Umsetzung von Glyoxylsäureäthylester-diäthylacetal mit Ammoniak glatt das entsprechende Amid entsteht (84), wurde auch die Aminolyse des Dimorpholino-essigsäureesters mit konzentriertem Ammoniak untersucht. Nach 4-tägiger Reaktionsdauer ist im IR-Spektrum des Reaktionsgemisches eine deutliche Amidbande zu erkennen. Bei der Aufarbeitung konnten jedoch neben 75 % unverändertem Ester nur dunkelbraune Verharzungsprodukte isoliert werden.

Aus den geschilderten Versuchen geht eine außergewöhnliche Beständigkeit des Dimorpholino-essigsäureesters gegen Aminolyse hervor. Dieses besondere Verhalten ist auf Grund der Struktur des Esters nicht verständlich, denn die acetalisierte Aldehydgruppe in Nachbarschaft zur Estergruppe dürfte sich nicht so stark auswirken, wie auch aus der oben erwähnten glatt verlaufenden Aminolyse des entsprechenden Diäthylacetals hervorgeht (84). Demnach muß die Reaktionsträgheit des Dimorpholino-essigsäureesters auf sterische Effekte zurückgeführt werden. Im aus Stuart-Briegleb-Atomkalotten aufgebauten Modell des Moleküls ist tatsächlich zu erkennen, daß das Carbonylkohlenstoffatom des Esters von den großen Morpholinresten so weitgehend umhüllt ist, daß ein nukleophiler Angriff an diesem C-Atom erschwert sein muß. Die Aminolyse des Esters wird dadurch so verlangsamt, daß er gegen Amine und Ammoniak weitgehend beständig ist.

- 
- (82) P.K.GLASOE, L.D.SCOTT u. L.F.AUDRIETH, J.Amer.chem.Soc. 63, 2965 (1941).
- (83) P.K.GLASOE u. J.KLEINBERG, J.org.Chemistry 4, 54 (1939);  
P.K.GLASOE, J.KLEINBERG u. L.F.AUDRIETH, J.Amer.chem.Soc. 61, 2387 (1939).
- (84) S.M.McELVAIN u. R.L.CLARKE, J.Amer.chem.Soc. 69, 2661 (1947).

## D. Kondensationen mit Natriumglyoxylat

### 1. Natriumglyoxylat als Glyoxylsäure-

#### Komponente

Die Spaltung des Antipyryl-morpholino-essigsäureesters (vgl. S. 48) hat gezeigt, daß bei den in den Mannich-Kondensationen mit Glyoxylsäure entstehenden Reaktionsprodukten mit einer Säureempfindlichkeit gerechnet werden muß. Darauf war bei der bisherigen Durchführung der Kondensationen und der Aufarbeitung keine Rücksicht genommen worden, und es waren nun Versuche notwendig, um die Ausbeuten der bei den Kondensationen unter verschiedenen Reaktionsbedingungen entstehenden N.N-Dialkylaminosäuren zu bestimmen, sie während der Aufarbeitung zu verfolgen und die günstigste Aufarbeitung zu ermitteln.

Für solche Untersuchungen war es wünschenswert, auch die Glyoxylsäure in genau reproduzierbarer, definierter Menge in die Kondensation einsetzen zu können. Das trifft aber für das bisherige Verfahren, bei dem die Glyoxylsäure mit Schwefelsäure aus Bariumglyoxylat freigemacht wurde, nicht zu. Denn bei der Darstellung des Bariumglyoxylats nach DOEBNER (46) kann das Glyoxylat nur mit einem großen Überschuß an Bariumacetat in von Ansatz zu Ansatz stark wechselnden Ausbeuten gefällt werden. Auch werden in der Literatur für verschiedene Präparate unterschiedliche Kristallwassergehalte angegeben (85). Es ist daher anzunehmen, daß das sogenannte Bariumglyoxylat ein basisches Salz von wechselnder Zusammensetzung ist. Als solches war es als Glyoxylsäure-Ausgangsprodukt nicht geeignet.

---

(85) H.DEBUS, Liebigs Ann.Chem. 110, 325 (1859)

C.BOETTINGER, Chemiker-Ztg. 24, 620 (1900).

Als anderes beständiges Glyoxylsäuresalz schien das Natriumglyoxylat besser geeignet. Es stellt eine definierte Verbindung dar und kann durch Perjodat-Spaltung von Weinsäure (86) verhältnismäßig einfach und in guten Ausbeuten erhalten werden. Eine sichere Kontrolle der Zusammensetzung des Natriumglyoxylats war durch quantitative Bestimmung des Glyoxylats mit Hilfe der Oximtitration (87) möglich. Schon nach 30 Minuten hat sich das Glyoxylat mit Hydroxylaminhydrochlorid zum Oxim umgesetzt. Die dabei freigewordene Salzsäure läßt sich in Gegenwart des Carbonsäuresalzes nur schwer mit Indikatoren titrieren, doch ist eine sichere Bestimmung des Endproduktes durch potentiometrische Titration möglich.

Im Bariumglyoxylat nach DOEBNER wurden nach dieser Methode von Präparat zu Präparat schwankende Gehalte an Glyoxylat um rund 50 % ermittelt. Ein aus reinem Natriumglyoxylat dargestelltes Bariumglyoxylat besitzt andere Eigenschaften als das nach DOEBNER dargestellte Bariumsalz. Es ist in Wasser leichter löslich und zeigt erwartungsgemäß dasselbe IR-Spektrum wie das Natriumglyoxylat. Dagegen treten im IR-Spektrum des Bariumglyoxylats nach DOEBNER vor allem im Bereich der OH-Deformationsschwingungen und der C-O Valenzschwingungen noch zusätzliche Banden auf.

---

(86) N.S.RADIN u. D.E.METZLER, Biochemical Preparations, J.Wiley u. Sons, New York 1955, 4, 60.

(87) E.HEUSER in HOUBEN-WEYL-MÜLLER: Methoden der organischen Chemie, 4.Aufl., Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1953, Bd. 2, S. 458.

## 2. Chromatographie von N.N-Dialkylaminosäuren

### an schwach basischen Anionenaustauschern

Da mit einer Säurelabilität der N.N-Dialkylaminosäuren gerechnet werden mußte, war vor allem die Behandlung der N.N-Dialkylaminosäuren mit Ionenaustauschern bei der Aufarbeitung einer genaueren Prüfung zu unterziehen. Bei der Chromatographie an Ionenaustauschern sind die Aminosäuren in stark basischen Anionenaustauschern starkem Alkali ausgesetzt. Beim Eluieren mit Säure aus dem Anionenaustauscher und beim Aufgeben der Substanz auf saure Kationenaustauscher treten saure Bedingungen auf. Ob die N.N-Dialkylaminosäuren dabei zum Teil zersetzt werden, war bei den bisher beschriebenen Kondensationsversuchen mit Bariumglyoxylat nicht mit Sicherheit festzustellen, da keine sicheren Kontrollen der Ausbeuten möglich waren.

In Modellversuchen, die mit verschiedenen Dialkylaminosäuren des Antipyrins durchgeführt wurden, zeigte es sich, daß bei Chromatographie an stark basischem Anionenaustauscher und noch mehr an stark saurem Kationenaustauscher Verluste durch Zersetzung auftreten und die chromatographierte Aminosäure in manchen Fällen durch Zersetzungsprodukte verunreinigt ist.

Dagegen ist bei Verwendung eines schwach basischen Anionenaustauschers eine saubere Chromatographie der Aminosäuren und Abtrennung der neutralen und basischen Beimengungen möglich. Die Aminosäure kann dabei schon mit 1 n Essigsäure aus der Säule eluiert und nach Entfernung der Essigsäure durch wiederholtes Abdampfen mit Wasser und Alkohol direkt als freie Aminosäure rein erhalten werden.

### 3. Kondensationen mit Natriumglyoxylat

#### in wasserfreiem Dioxan

Die oben geschilderten Kondensationsversuche mit Glyoxylsäureester-halbacetal bzw. mit freiem Glyoxylsäureester ließen eine Abhängigkeit der Reaktion vom Lösungsmittel möglich erscheinen. Während in den Versuchen mit Alkohol als Lösungsmittel, mit dem der Glyoxylsäureester ein beständiges Halbacetal bildet, kein Dialkylaminosäureester erhalten werden konnte, war es möglich, die Kondensation in zwei Stufen durchzuführen, nachdem im ersten Reaktionsschritt das Amin mit der freien Aldehydgruppe des Glyoxylsäureesters in einem indifferenten Lösungsmittel umgesetzt worden war.

Eine solche Beeinträchtigung der Reaktionsfähigkeit der Aldehydgruppe war in allen hydroxylgruppenhaltigen Lösungsmitteln durch die Bildung beständiger Hydrate bzw. Halbacetale denkbar. Es mußte also versucht werden, das Amin mit der Glyoxylsäure-Komponente im ersten Reaktionsschritt möglichst in Abwesenheit von Alkohol oder Wasser umzusetzen.

Dies ließ sich dadurch erreichen, daß das Natriumglyoxylat durch Rühren in ätherischer Lösung mit Schwefelsäure in eine ätherische Glyoxylsäurelösung übergeführt wurde, in der Natriumsulfat suspendiert ist.

Als noch einfacher erwies es sich, die Umsetzung des feingepulverten Natriumglyoxylats mit Amin ohne Lösungsmittel durchzuführen, da dabei zur Bildung des N.O-Halbacetals des Glyoxylatantions nur ein Äquivalent Amin benötigt wird (vgl. S. 17). Das auf diese Weise erhaltene Reaktionsgemisch aus Glyoxylat und Amin kann in Äther oder Dioxan als Lösungsmittel mit der CH-aktiven Komponente umgesetzt werden.

Um die Kondensationsprodukte möglichst wenig der Einwirkung von Säure auszusetzen, war es am günstigsten, die Isolierung der Reaktionsprodukte ohne Verwendung von Ionenaustauschern zu versuchen. Dies läßt sich dadurch erreichen,

daß nach der Umsetzung des Glyoxylats mit dem Amin die in Dioxan oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel gelöste CH-aktive Verbindung zugesetzt und das Reaktionsgemisch auf die Kondensationstemperatur gebracht wird. Durch langsames Zutropfen von ätherischer Salzsäure wird dann die Säurekonzentration allmählich bis auf den pH-Wert erhöht, der der freien Aminosäure entspricht. Dabei läuft die Kondensation mit der CH-aktiven Komponente ab, sobald die dazu erforderliche Säurekonzentration erreicht ist.

Aus dem im Reaktionsmedium meist unlöslichen Gemisch der Reaktionsprodukte lassen sich im allgemeinen durch fraktionierte Kristallisation die anorganischen Bestandteile abtrennen und die Kondensationsprodukte rein isolieren.

#### 4. Antipyrin und Indol als CH-aktive

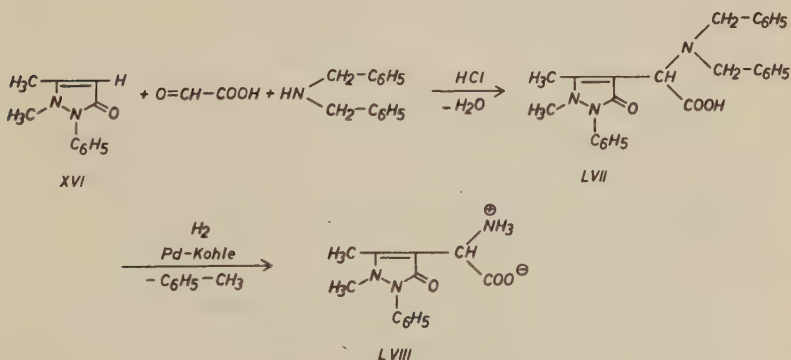
##### Komponenten

Wird das oben geschilderte Kondensationsverfahren auf die Umsetzung von Antipyrin, Natriumglyoxylat und Morphin angewandt, so läßt sich die Antipyryl-morpholino-essigsäure (XXVIII) (vgl. S. 19) sehr einfach darstellen. Die aus Natriumglyoxylat und ätherischer Schwefelsäure hergestellte ätherische Glyoxylsäurelösung wird bei Zimmertemperatur mit zwei Molen Morphin umgesetzt. Dann wird durch langsame Zugabe von ätherischer Salzsäure mit Antipyrin kondensiert. Die dabei entstehenden Reaktionsprodukte fallen in Form eines nicht kristallinen, zäh-klebrigen Niederschlages aus, der nach Zusatz von absolutem Alkohol rasch kristallin wird. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf den pH-Wert 4 - 5 eingestellt. Aus dem rohen Kondensationsniederschlag läßt sich die Antipyryl-morpholino-essigsäure durch Extraktion mit heißem Alkohol weitgehend rein in einer Ausbeute

von etwa 70 % erhalten.

Auch bei der Darstellung der Antipyryl-piperidino-essigsäure (vgl. S. 19) nach diesem Verfahren fiel der Rohniederschlag der Reaktionsprodukte in nichtkristalliner Form an, konnte jedoch ebenfalls durch Alkoholzusatz zur Kristallisation gebracht werden und lieferte die kristallisierte Aminosäure in über 80 % Ausbeute.

Nachdem die Kondensationsreaktion und vor allem die Aufarbeitung unter so schonenden Bedingungen möglich war, konnten die erfolglosen Versuche zur Darstellung der Antipyryl-dibenzylamino-essigsäure (LVII) (vgl. S.28) wieder aufgenommen werden. In der zu den oben beschriebenen Reaktionen analogen Umsetzung mit Dibenzylamin scheidet sich beim langsamen Zutropfen der Säure das Kondensationsprodukt als weißer kristalliner Niederschlag ab, aus dem sich die in Wasser schwer lösliche Antipyryl-dibenzylamino-essigsäure (LVII) in Ausbeuten von 65 - 70 % gewinnen läßt. Die Antipyryl-dibenzylamino-essigsäure enthält nach den Analysenwerten undefinierte Mengen Kristallwasser, das sich durch Trocknen nicht entfernen läßt.



Das IR-Spektrum der Antipyril-dibenzylaminosäure ist in Abb. 16 wiedergegeben. Überraschend ist das Auftreten einer intensiven C=O Valenzschwingung bei  $5.77\ \mu$  ( $1733\ \text{cm}^{-1}$ ), die einer freien Carboxylgruppe zuzuordnen ist. Dem entspricht die nur schwache Absorption im Bereich der  $\text{NH}^{\oplus}$ -Valenzschwingungen in diesem Spektrum. Danach liegt die freie Antipyril-dibenzylamino-essigsäure (LVII) im kristallinen Zustand nicht in der zwitterionischen Ammonium-Carboxylat-Form, sondern weitgehend als echte Amino-Carbonsäure vor.

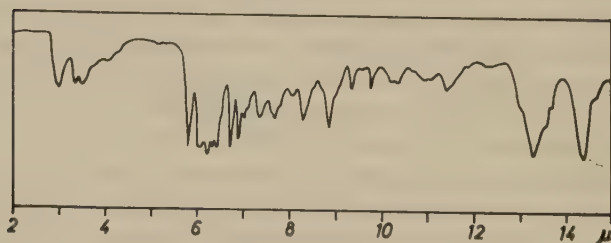


Abb. 16 IR-Spektrum der Antipyril-dibenzylamino-essigsäure (LVII), in KBr gepreßt.

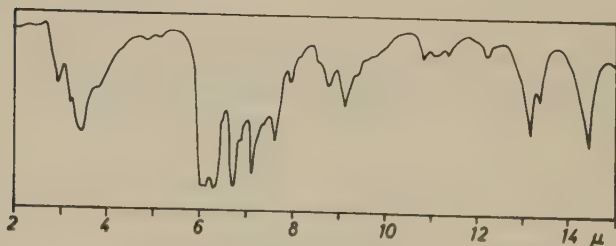


Abb. 17 IR-Spektrum des Antipyril-glycins (LVIII), in KBr gepreßt.

Das Hydrochlorid der Antipyryl-dibenzylamino-essigsäure kann auch durch vorsichtiges Behandeln der freien Aminosäure LVII mit Chlorwasserstoff bei tiefer Temperatur nicht rein dargestellt werden, da dabei sehr leicht Zersetzung in Dibenzylaminhydrochlorid und Diantipyryl-essigsäure (XVIII) eintritt.

Zur Analyse ist das Pikrat der Antipyryl-dibenzylamino-essigsäure besser geeignet, das aus Alkohol/Chloroform umkristallisiert werden kann.

Die Antipyryl-dibenzylamino-essigsäure (LVII) läßt sich glatt durch Hydrieren in Methanol in fast quantitativer Ausbeute zum Antipyryl-glycin (LVIII) entbenzylieren.

Auf diesem Weg können also auch die am Stickstoff unsubstituierten  $\alpha$ -Aminosäuren durch Mannich-Kondensation mit Glyoxylsäure über die entsprechende Dibenzylaminosäure dargestellt werden.

Zum Vergleich ist in Abb. 17 das IR-Spektrum des Antipyryl-glycins (LVIII) wiedergegeben. Die unsubstituierte Antipyrylamino-essigsäure liegt nach ihrem IR-Spektrum normal in der zwitterionischen Form vor. Dafür sprechen die breite, intensive Carboxylatbande zwischen  $6.00 - 6.15 \mu$  ( $1667 - 1626 \text{ cm}^{-1}$ ) und die Absorption der  $\text{NH}^+$ -Valenzschwingungen der Ammoniumgruppierung um  $3,75 \mu$  ( $2667 \text{ cm}^{-1}$ ).

Beim Versuch, eine Erklärung für das besondere Verhalten der Antipyryl-dibenzylamino-essigsäure zu finden, die als  $\alpha$ -Aminosäure nicht wie die anderen Vertreter dieser Substanzklasse in der zwitterionischen Form, sondern in der Amino-carbonsäure-Form vorliegt, stehen zuerst die sterischen Argumente im Vordergrund. Da das Molekülmodell aber zeigt, daß selbst bei noch sperrigeren Substituenten am Stickstoffatom (Morpholin- oder Piperidinrest, vor allem Diäthylaminrest) der Stickstoff noch leicht protoniert werden kann, können die sterischen Verhältnisse nicht der

Grund für das außergewöhnliche Verhalten der Dibenzylaminosäure sein.

Als Erklärung für die besondere Struktur dieser Aminosäure bleibt noch die schwächere Basizität des Dibenzylamins gegenüber den anderen sekundären Aminen. Es ist verständlich, daß die Tendenz zur Ausbildung der zwitterionischen Struktur immer mehr absinkt, je mehr sich die pK-Werte der Gruppierung nähern, die ein Proton aufnehmen können.

Auch die Darstellung der  $\beta$ -Indolyl-morpholino-essigsäure (vgl. S. 41) ließ sich durch die Verwendung von Natriumglyoxylat in wasserfreiem Dioxan verbessern. Aus dem rohen Kondensationsniederschlag konnte leicht das reine, fast weiße Hydrat der  $\beta$ -Indolyl-morpholino-essigsäure in 48 % Ausbeute isoliert werden.

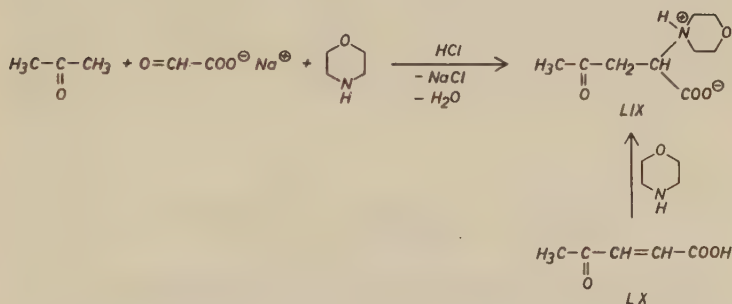
## 5. Aceton als CH-aktive Komponente

Nachdem es möglich war, die Kondensation und die Aufarbeitung unter so schonenden Bedingungen durchzuführen und dabei wesentlich leichter zu den kristallisierten  $\alpha$ -N.N-Dialkyl-aminosäuren zu kommen, konnte die Frage der Reaktionsfähigkeit von Ketonen wieder aufgenommen werden.

Schon bei den ersten Versuchen, Aceton mit Natriumglyoxylat und Morpholin in wasserfreiem Äther oder Dioxan umzusetzen, entstand ein kristallisierter Rohniederschlag, aus dem durch fraktionierte Kristallisation ein Kondensationsprodukt mit Aminosäureeigenschaften isoliert werden konnte. Durch die Verwendung von überschüssigem Aceton als Lösungsmittel ließ sich die Ausbeute auf 74 % erhöhen.

Das Kondensationsprodukt konnte nur durch vorsichtiges Umfällen aus Methanol/Essigester gereinigt werden, denn beim Umkristallisieren zersetzte es sich laufend, wobei Morpholin

frei wurde. Die reine, bei  $138^{\circ}$  unter Zersetzung schmelzende Substanz besitzt nach den analytischen Werten und vor allem nach ihrem IR-Spektrum (Abb. 18) die Struktur der  $\alpha$ -Morpholino- $\gamma$ -oxo-valeriansäure (LIX).



Ein Strukturbeweis für dieses Kondensationsprodukt konnte durch Addition von Morpholin an die Acetyl-acrylsäure (LX) geführt werden, die zur gleichen Aminosäure LIX führte.

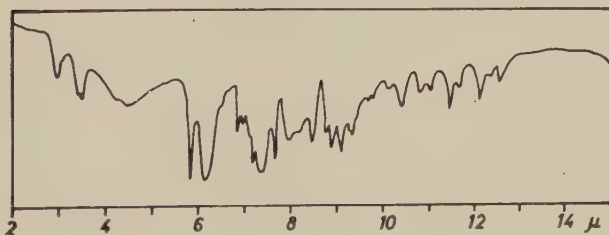


Abb. 18 IR-Spektrum der  $\alpha$ -Morpholino- $\gamma$ -oxo-valeriansäure (LIX), in KBr gepreßt.

Im IR-Spektrum der  $\alpha$ -Morpholino- $\gamma$ -oxo-valeriansäure (LIX) (Abb. 18) ist die breite, flache Absorption zwischen  $3.5 \mu$  und  $5 \mu$  ( $2860 - 2000 \text{ cm}^{-1}$ ) den Valenzschwingungen der  $\text{NH}^{\oplus}$ -

Gruppierung zuzuordnen. Bei  $5.82 \mu$  ( $1718 \text{ cm}^{-1}$ ) und  $6.16 \mu$  ( $1623 \text{ cm}^{-1}$ ) treten erwartungsgemäß die C=O Valenzschwingungen der Ketogruppe und der Carboxylatgruppe auf.

Da die  $\alpha$ -Morpholino- $\gamma$ -oxo-valeriansäure (LIX) von Säuren rasch zersetzt wird, gelang es nicht, ihre Salze in reiner kristalliner Form darzustellen. Auch das Hydrochlorid ließ sich durch schonende Behandlung der Aminosäure mit ätherischer Salzsäure bei tiefer Temperatur nur als Harz gewinnen.

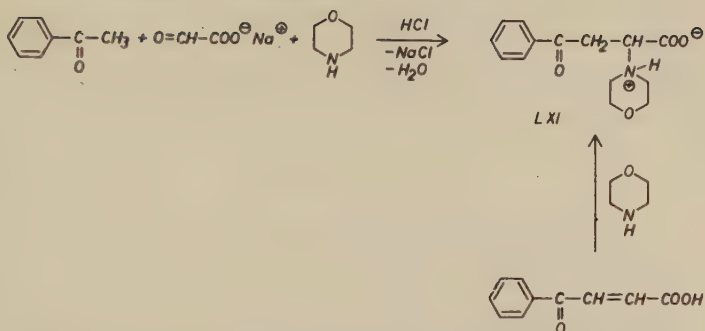
#### 6. Acetophenon als CH-aktive Komponente

Nach der erfolgreichen Kondensation mit Aceton war die Reaktionsfähigkeit des Acetophenons im Zusammenhang mit dem ursprünglichen Ausgangspunkt dieser Untersuchungen (vgl. S. 12) von besonderem Interesse.

Das Acetophenon ließ sich jedoch in analoger Weise mit Natriumglyoxylat und Morpholin wesentlich schlechter zur entsprechenden Aminosäure umsetzen. Auch die Anwendung von überschüssigem Acetophenon als Lösungsmittel brachte in diesem Fall keine besseren Ergebnisse. Verhältnismäßig günstig verlief die Kondensation in einem Chloroform/Äther-Gemisch, doch konnte auch in diesem Fall die  $\alpha$ -Morpholino- $\beta$ -benzoyl-propionsäure (LXI) nur mit einer Ausbeute von etwa 30 % isoliert werden. Die  $\alpha$ -Morpholino- $\beta$ -benzoyl-propionsäure bildet weiße Kristalle, die sich bei  $166^\circ$  zersetzen, und ist in allen Eigenschaften mit der von CROMWELL, CREGER und COOK auf anderem Wege durch Anlagerung von Morpholin an Benzoyl-acrylsäure dargestellten Aminosäure (88) identisch.

---

(88) N.H.CROMWELL, P.L.CREGER u. K.E.COOK, J.Amer.chem.Soc. 78, 4412 (1956).



Sie ist beständiger als die  $\alpha$ -Morpholino- $\gamma$ -oxo-valeriansäure (LIX) (vgl. S. 62) und läßt sich in der Kälte mit Chlorwasserstoff in ihr Hydrochlorid überführen.

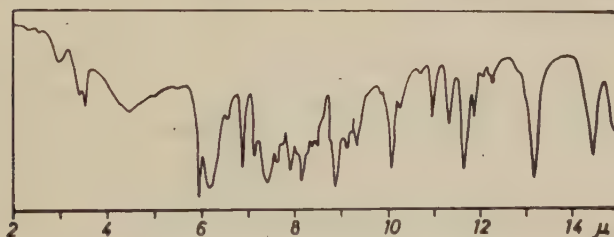
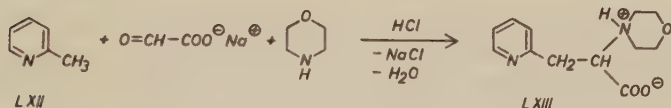


Abb. 19 IR-Spektrum der  $\alpha$ -Morpholino- $\beta$ -benzoyl-propionsäure (LXI), in KBr gepreßt.

Das IR-Spektrum der  $\alpha$ -Morpholino- $\beta$ -benzoyl-propionsäure (LXI) (Abb. 19) besitzt große Ähnlichkeit mit dem Spektrum der  $\alpha$ -Morpholino- $\gamma$ -oxo-valeriansäure (LIX) (vgl. Abb. 18, S. 61), da sich beide Verbindungen nur durch den Austausch einer Phenylgruppe durch eine Methylgruppe unterscheiden. Infolge der Konjugation mit dem Phenylkern ist die C=O Va-



liche Kondensationsrohprodukt als schmieriger, hygroskopischer Niederschlag an, der noch größere Mengen Morpholinhydrochlorid enthielt. Nach dessen Auftrennung durch Fällung mit Essigester aus alkoholischer Lösung, blieb ein braunes Harz zurück, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Die Löslichkeitseigenschaften und die für eine Ammoniumstruktur und für die Carboxylatgruppierung charakteristischen Banden im IR-Spektrum um  $4\ \mu$  ( $2500\ \text{cm}^{-1}$ ) und bei  $6.1\ \mu$  ( $1639\ \text{cm}^{-1}$ ) (Abb. 20 S.66) sprachen für eine Aminosäure, der in Analogie zu der Mannich-Base aus  $\alpha$ -Picolin, Formaldehyd und Morpholin (90) die Struktur der  $\alpha$ -Morpholino- $\beta$ -pyridyl-(2)-propionsäure (LXIII) zukommt. Auch nach Reinigung durch mehrfache Chromatographie an schwach basischem Anionenaustauscher ließ sich die Aminosäure nicht kristallin gewinnen.



Ebenso konnten die Salze der  $\alpha$ -Morpholino- $\beta$ -pyridyl-(2)-propionsäure nur als hygroskopische Harze dargestellt werden, die keine Neigung zur Kristallisation zeigten. Doch ist das Kondensationsprodukt des  $\alpha$ -Picolins durch die IR-Spektren der freien Aminosäure und des Hydrochlorids, die in Abb. 20 und 21 wiedergegeben sind, eindeutig als Aminosäure charakterisiert.

Das IR-Spektrum der freien Aminosäure (Abb. 20) zeigt die Carboxylatbande bei  $6.10\ \mu$  ( $1639\ \text{cm}^{-1}$ ).

Im IR-Spektrum des Hydrochlorids (Abb. 21) tritt neben dem starken Bandenzug der  $\text{NH}^+$ -Valenzschwingungen um  $4\ \mu$  ( $2500\ \text{cm}^{-1}$ ) die  $\text{C}=\text{O}$  Valenzschwingung der Carboxylgruppe bei  $5.73\ \mu$  ( $1745\ \text{cm}^{-1}$ ) auf. Die  $\text{CH}$ -Deformationsschwingung des  $\alpha$ -Picolin-

restes liegt bei  $13.25 \mu$  ( $755 \text{ cm}^{-1}$ ) (91).

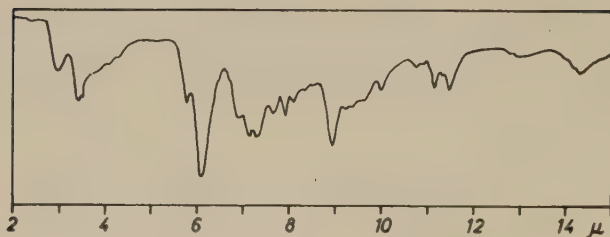


Abb. 20 IR-Spektrum der  $\alpha$ -Morpholino- $\beta$ -pyridyl-(2)-propionsäure (LXIII), in KBr gepreßt.

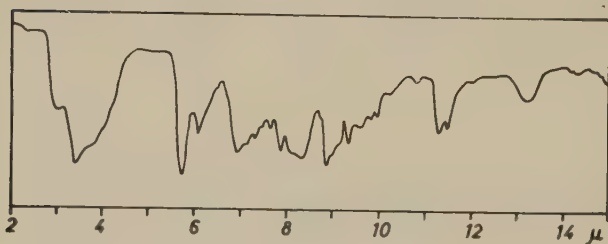


Abb. 21 IR-Spektrum des  $\alpha$ -Morpholino- $\beta$ -pyridyl-(2)-propionsäure-hydrochlorids, in KBr gepreßt.

---

(91) L.J.BELLAMY, The Infra-red Spectra of complex Molecules, J.Wiley u. Sons, New York 1959, S. 280.

### 8. 3.5-Dimethyl-phenol und Guajacol als

#### CH-aktive Komponenten

Bei den auf Seite 33 und 37 beschriebenen Kondensationen mit Phenolen als CH-aktiven Komponenten war es nicht möglich, gewesen, die entstandenen Aminosäuren kristallisiert zu gewinnen oder kristalline Derivate darzustellen. Da mit dem abgeänderten Kondensationsverfahren in ätherischer Lösung N.N-Dialkylaminosäuren verhältnismäßig einfach kristallisiert erhalten werden konnten, sollte noch einmal versucht werden, zu kristallisierten phenolischen N.N-Dialkyl-aminosäuren oder wenigstens zu ihren kristallinen Derivaten zu kommen.

Die Kondensationen von 3.5-Dimethyl-phenol und Guajacol mit Natriumglyoxylat und Morpholin in Dioxan als Lösungsmittel unter den oben beschriebenen Bedingungen führten jedoch im Vergleich zu den früheren Kondensationen (vgl. S. 33 und 37) zu keinen neuen Ergebnissen.

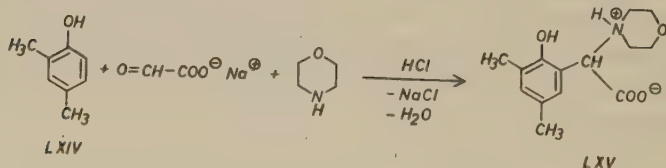
Obwohl für das 3.5-Dimethyl-phenol und das Guajacol als CH-aktive Komponente einheitlich verlaufende Mannich-Reaktionen mit Formaldehyd und sekundären Aminen beschrieben worden sind, besteht wenigstens formal die Möglichkeit, daß die Kondensationen mit Glyoxylsäure und sekundärem Amin zu isomeren Substitutionsprodukten dieser Phenole führen oder, daß mehrfache Substitution im Phenylkern eintritt. Für ein auf diese Weise entstandenes Gemisch verschiedener Reaktionsprodukte wäre die geringe Kristallisationstendenz der Aminosäuren und ihrer Derivate gut verständlich.

## 9. 2.4-Dimethyl-phenol als CH-aktive

### Komponente

Bei der Verwendung von 2.4-Dimethyl-phenol (LXIV) als CH-aktive Komponente war diese Möglichkeit jedoch mit großer Wahrscheinlichkeit auszuschließen. Denn für dieses Phenol sind nur einheitlich verlaufende, einfache Aminomethylierungen in o-Stellung zur phenolischen Hydroxylgruppe beschrieben worden (92). Darüber hinaus sollte nach den Regeln der aromatischen Substitution eine elektrophile Substitution nur noch in der freien 6-Stellung erfolgen.

Die Umsetzung von Natriumglyoxylat mit Morpholin und 2.4-Dimethyl-phenol (LXIV) unter den oben beschriebenen Bedingungen lieferte als Kondensationsprodukt ein dunkelbraunes Harz, das stets noch nicht umgesetztes Morpholin als Hydrochlorid enthielt. Das Rohprodukt ließ sich durch fraktionierte Fällung vom Morpholinhydrochlorid befreien und bildete dann ein braunes Harz, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Auch nach Reinigung durch Vakuumdestillation oder Ionenaustauscherchromatographie war das Produkt nicht kristallisiert zu erhalten.



Während die Umsetzung mit Ionenaustauschern und die Bildung von Salzen mit Säuren für Aminosäureeigenschaften des Kondensationsproduktes sprechen, besitzt es nach seinem Löslichkeitsverhalten nur abgeschwächten polaren Charakter. Doch sowohl durch das IR-Spektrum des Hydrochlorids (Abb. 22), als auch der freien Aminosäure (Abb. 23) ist das Reaktionsprodukt eindeutig als Aminosäure charakterisiert.

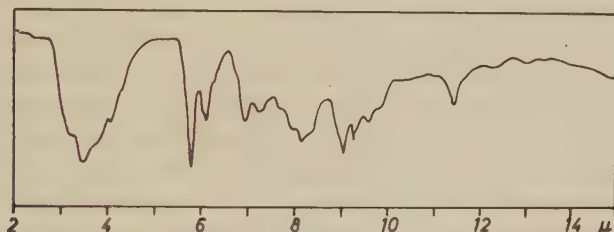


Abb. 22 IR-Spektrum des [2-Hydroxy-3.5-dimethylphenyl]-morpholino-essigsäure-hydrochlorids, in KBr gepreßt.

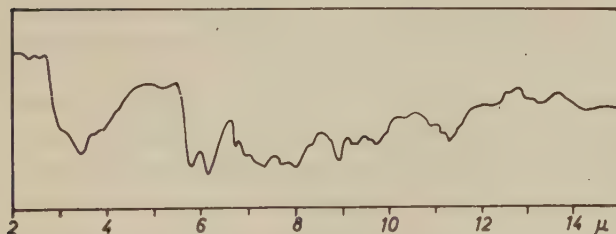


Abb. 23 IR-Spektrum der [2-Hydroxy-3.5-dimethylphenyl]-morpholino-essigsäure (LXV), in KBr gepreßt.

In beiden Spektren ist zwischen  $3.5 \mu$  und  $4.5 \mu$  ( $2857-2222 \text{ cm}^{-1}$ ) der Bandenzug der  $\text{NH}^{\oplus}$ -Valenzschwingungen vorhanden. Im Spektrum des Hydrochlorids (Abb. 22) tritt bei

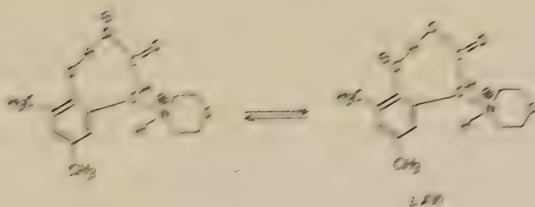
5.75  $\mu$  ( $1739\text{ cm}^{-1}$ ) die intensive C=O Valenzschwingung der Carboxylgruppe auf. Die  $\gamma$ -Schwingungen des Phenylkerns sind in dem Bereich für 1.2.3.5-substituierte Phenylgruppierungen (64) um 11.4  $\mu$  bei 11.45  $\mu$  ( $873\text{ cm}^{-1}$ ) bzw. 11.33  $\mu$  ( $883\text{ cm}^{-1}$ ). Demnach ist für das Kondensationsprodukt die Struktur der [2-Hydroxy-3.5-dimethyl-phenyl]-morpholino-essigsäure (LXV) anzunehmen.

Das Spektrum der freien Aminosäure (Abb. 23) zeigt neben der zu erwartenden Carboxylatbande bei 6.12  $\mu$  ( $1634\text{ cm}^{-1}$ ) noch eine weitere starke Bande bei 5.8  $\mu$  ( $1724\text{ cm}^{-1}$ ), die ihrer Lage nach der freien Carboxylgruppe zuzuordnen ist.

Obwohl die Aminosäure nicht kristallisiert, ist es wenig wahrscheinlich, daß diese Bande durch eine Verunreinigung verursacht wird. Denn diese Bande trat in den auf verschiedenen Wegen gereinigten Aminosäurepräparaten stets an derselben Stelle mit gleichem Intensitätsverhältnis zur Carboxylatbande auf. Eine Erklärungsmöglichkeit für das Auftreten der Bande ist die Annahme, daß in der nicht kristallisierten Aminosäure Carboxylat-Form und Carbonsäure-Form nebeneinander vorliegen. Für diese Deutung spricht die auch schon bei anderen nichtkristallinen Aminosäuren gemachte Beobachtung, daß Carboxylat- und Carboxylbande nebeneinander auftreten (93) und die in der freien Aminosäure zwischen der phenolischen Hydroxylgruppe und der Carboxylatgruppierung mögliche starke Wasserstoffbrückenbindung, durch die der Übergang eines Protons von der Hydroxylgruppe an die Carboxylatgruppe und damit die Ausbildung einer Phenolat-Carbonsäure-Form LXVI erleichtert wird.

---

(93) H.W.THOMPSON, R.R.BRATTAIN, H.M.RANDALL u. R.S. RASMUSSEN in The Chemistry of Penicillin, Princeton University Press, Princeton 1949, S. 407.



#### 10. 2-Naphthol als OH-aktive Komponente

Nach den bisher beschriebenen Beobachtungen war die geringe Kristallisations-tendenz der Phenolanilinderivate weniger auf die Entstehung von Gemischen verschiedener Reaktionsprodukte zurückzuführen als auf die verminderte Polarität dieser  $\beta$ - $\beta$ -Dialkylanilinderivate. Leichter als die Kondensationsprodukte der Phenole sollten die Kondensationsprodukte der Naphthole kristallisieren, denn durch die Vergrößerung des aromatischen Systems war, wie schon in den aromatischen Hydroxyverbindungen selbst, eine erhöhte Kristallisationsfähigkeit zu erwarten.

Dennach sollte das 2-Naphthol als OH-aktive Komponente geeignet. Bei ihm ist außerdem ein einheitlicher Verlauf der Kondensation zu erwarten, da elektrophile Substitutionen unter milden Bedingungen nur in 1-Stellung möglich sind. Es entstehen in den Mannich-Reaktionen mit Formaldehyd und sekundären Aminen ausschließlich die in 1-Stellung substituierbaren 2-Naphthole (84).

(84) loc.cit. (3) S. 151.

Tatsächlich konnte nach Kondensation von Natriumglyoxylat, Morpholin und  $\beta$ -Naphthol die Hydroxy-naphthyl-morpholino-essigsäure als oxydationsempfindliche kristalline Substanz vom Zersetzungspunkt  $124^{\circ}$  isoliert werden, die sich aber infolge ihrer Empfindlichkeit und ihrer schwachen Kristallisationsneigung nicht reinigen ließ.

Vollkommen beständig ist das Hydrochlorid der Hydroxy-naphthyl-morpholino-essigsäure, das leicht kristallisiert und aus der freien Aminosäure durch Umsetzung mit ätherischer Salzsäure oder direkt aus dem Kondensationsansatz bei pH-Werten von 0 - 1 erhalten wird. In beiden Fällen enthalten die Rohprodukte noch wechselnde Mengen Morpholinhydrochlorid, von denen sie durch Umkristallisieren nur schwer befreit werden können. Es läßt sich leichter durch Umwandlung des Aminosäurehydrochlorids in die freie Hydroxy-naphthyl-morpholino-essigsäure und anschließende Umsetzung mit ätherischer Salzsäure in das Hydrochlorid entfernen.

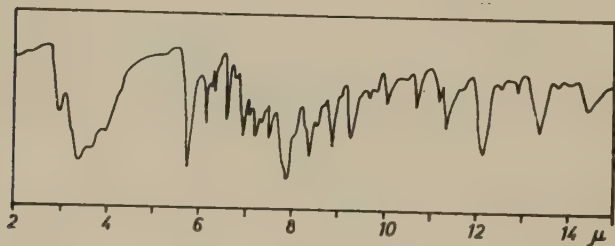


Abb. 24 IR-Spektrum des [2-Hydroxy-naphthyl(1)]-morpholino-essigsäure-hydrochlorids (LXVIII), in KBr gepreßt.

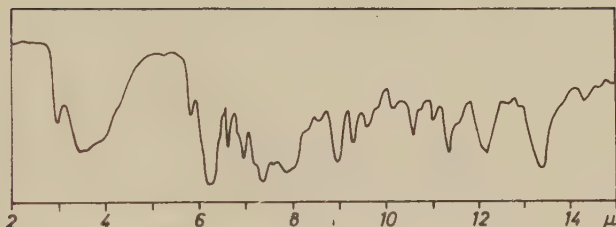
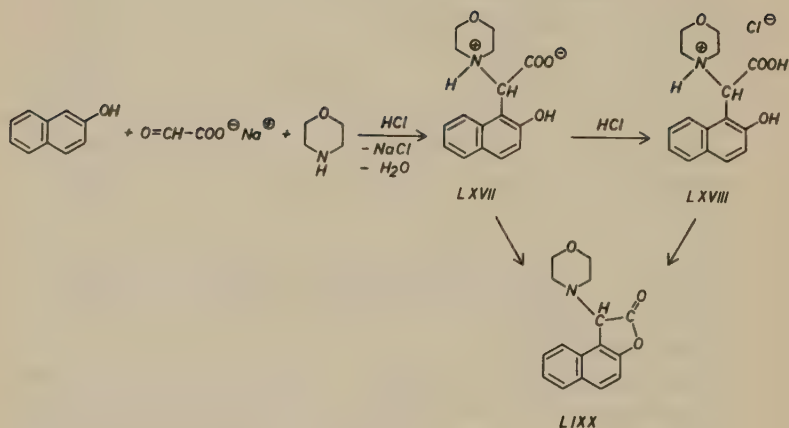


Abb. 25 IR-Spektrum der [2-Hydroxy-naphthyl(1)]-morpholino-essigsäure (LXVII), in KBr gepreßt.

Die IR-Spektren des Hydrochlorids und der freien Aminosäure sind in den Abb. 24 und 25 wiedergegeben. Beiden Spektren gemeinsam sind die Banden der OH-Valenzschwingungen der phenolischen Hydroxylgruppe bei  $2.94 \mu$  ( $3401 \text{ cm}^{-1}$ ) und die  $\text{NH}^{\oplus}$ -Valenzschwingungen der Ammoniumgruppierung zwischen  $3.5 \mu$  und  $4.5 \mu$  ( $2860 - 2220 \text{ cm}^{-1}$ ). Im Spektrum des Hydrochlorids (Abb. 24) tritt erwartungsgemäß bei  $5.74 \mu$  ( $1742 \text{ cm}^{-1}$ ) die C=O Valenzschwingung der Carboxylgruppe auf, und im Spektrum der freien Aminosäure (Abb. 25) sind wieder nebeneinander die intensive Carboxylatbande um  $6.2 \mu$  ( $1613 \text{ cm}^{-1}$ ) und die schwächere Carboxylbande bei  $5.79 \mu$  ( $1727 \text{ cm}^{-1}$ ) vorhanden.

Die  $\gamma$ -Schwingungen des aromatischen Systems bei  $12.17 \mu$  ( $822 \text{ cm}^{-1}$ ) (1.2.3.4-substituierter Phenylkern) und bei  $13.37 \mu$  ( $748 \text{ cm}^{-1}$ ) (o-disubstituierter Phenylkern) (95,64) sprechen für die Struktur der [2-Hydroxy-naphthyl(1)]-morpholino-essigsäure (LXVII) bzw. das Hydrochlorid LXVIII.



Eine Sicherung dieser Struktur war auf anderem Wege möglich. Bei Versuchen, die oxydationsempfindliche Aminosäure LXXVII durch Acetylierung in das Acetylderivat überzuführen, wurden unter den verschiedensten Reaktionsbedingungen neben Verharzungsprodukten nur kleine Mengen einer kristallinen Substanz vom Zersetzungspunkt  $184^{\circ}$  isoliert. Aus der Analyse geht hervor, daß kein Acetylierungsprodukt vorliegt, sondern vielmehr eine Verbindung, die durch Wasserabspaltung aus der Aminosäure LXXVII entstanden ist. Ebenso spricht das IR-Spektrum der Substanz gegen ein Acetylderivat und für die Bildung eines Phenollactons LIXX, denn bei  $5.55\ \mu$  ( $1802\ \text{cm}^{-1}$ ) tritt eine sehr kurzwellige  $\text{C}=\text{O}$  Valenzschwingung auf, die einem enolischen 5-Ringlacton zugeordnet werden kann (96).

Auch aus dem Aminosäurehydrochlorid LXXVIII läßt sich das Lacton LIXX durch Umsetzung mit Essigsäureanhydrid und Na-

(96) loc.cit. (91) S. 186.

triumacetat bei Zimmertemperatur in Ausbeuten von 10 - 15 % darstellen. Es besitzt basische Eigenschaften und kann mit ätherischer Salzsäure in sein Hydrochlorid überführt werden. Im IR-Spektrum des Hydrochlorids ist die C=O Valenzschwingung noch mehr nach kürzeren Wellenlängen verschoben und liegt bei  $5.52 \mu$  ( $1812 \text{ cm}^{-1}$ ).

Ein weiterer Strukturbeweis für die 2-Hydroxy-naphthyl(1)-morpholino-essigsäure (LXVII) und ihr Lacton LIXX geht aus dem Vergleich ihrer UV-Spektren mit den UV-Spektren der [2-Hydroxy-naphthyl(1)]-essigsäure (LXX) (vgl. Tab. 1 S. 77) und des entsprechenden Lactons LXXI (vgl. Tab. 1 S. 77) hervor, die dieselben Chromophore enthalten. Die 2-Hydroxy-naphthyl-essigsäure (LXX) wurde aus  $\beta$ -Naphthol und Chlor-essigsäure (97) und aus ihr durch Erhitzen im Vakuum auf  $160^\circ$  das Lacton LXXI dargestellt.

In Abb. 26 zeigen die UV-Spektren des [2-Hydroxy-naphthyl(1)]-morpholino-essigsäure-hydrochlorids (LXVIII) und der 2-Hydroxy-naphthyl(1)-essigsäure (LXX) identischen Verlauf.

Die Bandenmaxima und Intensitäten ( $\epsilon$ ) der UV-Spektren des [2-Hydroxy-naphthyl(1)]-morpholino-essigsäure-hydrochlorids und der 2-Hydroxy-naphthyl(1)-essigsäure bzw. ihrer Lactone in alkoholischer (vgl. auch Abb. 26) und in alkalischer Lösung sind in Tab. 1 zusammengestellt. Die Spektren der analogen Verbindungen zeigen gut übereinstimmende Daten. Das gilt auch für die Messungen in alkalischer Lösung, wenn man berücksichtigt, daß sich die [2-Hydroxy-naphthyl(1)]-essigsäure und die [2-Hydroxy-naphthyl(1)]-morpholino-essigsäure in alkalischer Lösung ziemlich rasch verändern, wobei sich im UV-Spektrum die Intensität im Bereich um  $270 \text{ m}\mu$  erhöht.<sup>3</sup> Aus dem Vergleich der im Alkalischen gemessenen UV-Spektren der Lactone und der 2-Hydroxy-naphthyl(1)-essigsäure (LXX) bzw. des [2-Hydroxy-naphthyl(1)]-morpho-

---

(97) C.O.GUSS, J.Amer.chem.Soc. 73, 609 (1951).

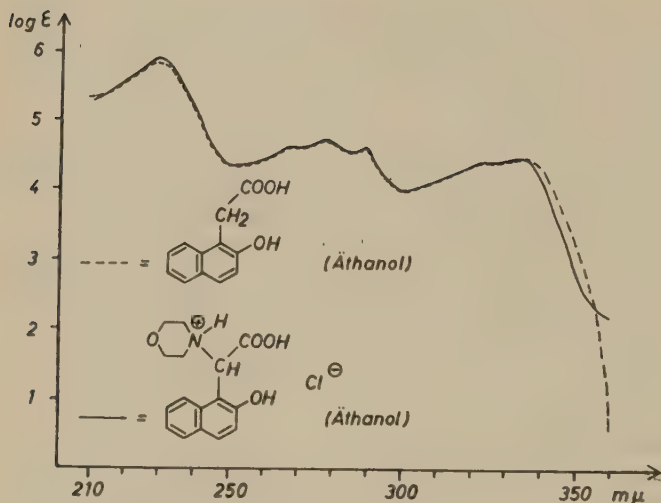


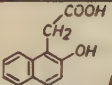
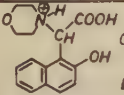
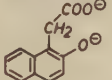
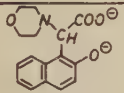
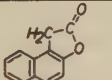
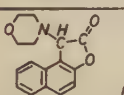
Abb. 26 UV-Spektren<sup>+) der [2-Hydroxy-naphthyl(1)]-essigsäure (LXX) und des [2-Hydroxy-naphthyl(1)]-morpholino-essigsäure-hydrochlorids (LXVIII) in Äthanol.</sup>

lino-essigsäure-hydrochlorids (LXVIII) geht hervor, daß die Lactone im Gegensatz zu den Angaben von STOERMER (98) in alkalischer Lösung sehr unbeständig sind und als Phenolat-Carboxylat vorliegen.

+) Die UV-Spektren wurden mit einem Beckman Spectrophotometer DK 2 aufgenommen.

(98) R.STOERMER, Liebigs Ann.Chem. 313, 91 (1900).

Tab. 1 Maxima in den UV-Spektren der [2-Hydroxy-naphthyl(1)]-essigsäure, des [2-Hydroxy-naphthyl(1)]-morpholino-essigsäure-hydrochlorids und ihrer Lactone.

| Verbindung                                                                                  | Lösungsm.     | Maxima bzw. Schultern ( ): $\lambda[m\mu]$ ; $\epsilon$ |                  |                |                |                  |                |              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------|------------------|----------------|----------------|------------------|----------------|--------------|
| <br>LXX    | Äthanol       | 230<br>68 300                                           | (260)<br>(2 710) | 268<br>4 110   | 278<br>5 200   | 290<br>4 250     | 325<br>2 460   | 335<br>2 780 |
| <br>LXVIII  | Äthanol       | 229,5<br>64 200                                         | (258)<br>(2 640) | 268<br>4 100   | 278<br>5 300   | 290<br>4 380     | 322<br>2 480   | 335<br>2 900 |
| <br>LXIX   | $n_{10}$ NaOH | 245<br>57 200                                           | (277)<br>(4 640) |                | 288<br>6 240   | 298<br>5 030     | 355,5<br>3 930 |              |
| <br>LXXI    | $n_{10}$ NaOH | 243<br>54 000                                           | (277)<br>(4 740) |                | 286<br>6 100   | 296<br>4 600     | 355<br>3 900   |              |
| <br>LXXII  | Äthanol       | 227<br>62 000                                           | 270<br>3 570     | 280<br>4 770   | 292<br>4 180   | 316<br>1 660     | 323<br>1 438   | 330<br>2 200 |
| <br>LXXIII | Äthanol       | 226<br>44 000                                           | 272,5<br>3 340   | 282,5<br>4 500 | 294<br>4 000   | 317<br>1 930     | 326<br>1 680   | 332<br>2 540 |
| [LXXI]                                                                                      | $n_{10}$ NaOH | 244,5<br>56 500                                         | (277)<br>(4 870) |                | 286,5<br>6 440 | 297<br>5 080     | 355<br>3 950   |              |
| [LXXIII]                                                                                    | $n_{10}$ NaOH | 242<br>39 800                                           | 272<br>6 900     |                | 284<br>8 370   | (294)<br>(4 880) | 355<br>3 150   |              |

## E. Diskussion der Versuchsergebnisse

Überblickt man die geschilderten Experimente und versucht, aus ihnen allgemeinere Gesetzmäßigkeiten zu erkennen, so ist eine Tatsache nicht zu übersehen: die Mannich-Reaktionen mit Glyoxylsäure sind in einem Maße gegen höhere Säurekonzentrationen empfindlich, wie man es aus den Mannich-Kondensationen mit Formaldehyd nicht kennt.

Der Versuch, diesen Unterschied zwischen den Formaldehyd- und den Glyoxylsäure-Kondensationen zu erklären, muß von der Überlegung ausgehen, wie sich der formale Ersatz eines Wasserstoffatoms im Formaldehyd, also der Übergang vom Formaldehyd zur Glyoxylsäure, in den einzelnen Stufen der Mannich-Reaktion auswirkt. Ganz allgemein sind dabei zwei Möglichkeiten denkbar. Einmal kann das säureabhängige Dissoziationsgleichgewicht der Carboxylgruppe in der Carbonylkomponente die pH-Abhängigkeit der Kondensation noch mehr komplizieren. Zum anderen ist es auch möglich, daß die Pufferwirkung der Carboxylgruppe gerade in einem für die Kondensation günstigen pH-Bereich liegt, so daß die Reaktion verhältnismäßig unabhängig von der Säurekonzentration wird. Tatsächlich sprechen die Beobachtungen an den Glyoxylsäure-Kondensationen eindeutig für die erstere Möglichkeit.

Versucht man nun, den Einfluß der Carboxylgruppe auf den Kondensationsverlauf genauer zu erfassen, so muß die Struktur der Zwischenprodukte in den Mannich-Kondensationen mit Glyoxylsäure betrachtet werden, wie sie in Analogie zu den Kondensationen mit Formaldehyd anzunehmen sind (5,6,7) (vgl. S. 2).

Die Entstehung des N.O-Halbacetals LXXII bzw. N.N-Acetals LXXIII der Glyoxylsäure ist nur im Zustand des Säureanions möglich, da das Amin durch Säure dem Bildungsgleichgewicht der Stickstoffacetale entzogen wird.



ist ein deutlich wirksamer Einfluß auf die Eigenschaften und die Stabilität des Carbenium-Immonium-Ions LXXV zu erwarten. Dieser Einfluß drängt die Beteiligung der elektrophilen Carbenium-Grenzstruktur LXXVa an der Mesomerie weitgehend zurück, so daß nicht nur die elektrophile Reaktionsfähigkeit, sondern auch wahrscheinlich die Beständigkeit des Carbenium-Immonium-Ions LXXV entscheidend verringert wird.

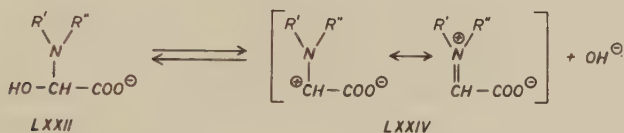
Zur groben Abschätzung des pH-Bereichs, in dem diese Protonierung zur Carboxylgruppe erfolgt, läßt sich die Dissoziationskonstante der Carboxylgruppe im Carbenium-Immonium-Ion LXXV gleich groß wie in der Glyoxylsäure ( $K_{\text{Diss.}} = 4.7 \cdot 10^{-4}$ ) annehmen. Danach ergibt sich für diese Carboxylgruppe ein pK-Wert von 3.3.

Tatsächlich war bei den Mannich-Kondensationen mit Glyoxylsäure in dem Bereich, in dem somit mit einer Protonierung dieser Carboxylatgruppe zu rechnen ist, bei einer Erhöhung der Säurekonzentration ein raches Versagen der Reaktion zu beobachten. Die Bildung von Diantipryl-essigsäure bei höheren Säurekonzentrationen kann mit einer säurekatalysierten Wasserabspaltung zwischen zwei Molekülen Antipyrin und einem Glyoxylsäuremolekül ohne Beteiligung des Amins erklärt werden.

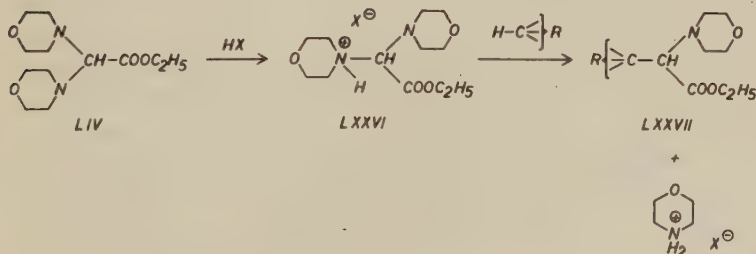
Nicht so einfach lassen sich die Verhältnisse im Neutralen und Alkalischen überblicken. Aus den vergeblichen Kondensationsversuchen mit dem nach DOEBNER dargestellten Bariumglyoxylat in neutraler und alkalischer Lösung ergeben sich dafür keine sicheren Anhaltspunkte, denn es ist nach dem IR-Spektrum dieses Bariumglyoxylats denkbar, daß die Carbonylgruppe durch acetalartige Bindungen maskiert ist, die im Neutralen und Alkalischen stabil sind. Dagegen geht aus den Kondensationen mit Natriumglyoxylat ganz eindeutig hervor, daß die Reaktion schon bei wesentlich geringerer Säurekonzentration abläuft, als normalerweise in den Mannich-Reaktionen mit Formalddehyd erforderlich ist.

Ob im neutralen oder basischen Medium die Protonenkonzentrationen ausreichen, um das N.O-Halbacetal LXXII unter Bil-

dung des Carbenium-Immonium-Zwitterions LXXIV zu spalten, läßt sich auf Grund dieser Versuche nicht entscheiden. Das reaktionsfähige Zwitterion LXXIV könnte auch ohne Beteiligung von Säure infolge eines Dissoziationsgleichgewichts entstehen.



In den Kondensationen mit Glyoxylsäureester ist zu erwarten, daß sich der negative induktive Effekt der Estergruppierung auf die Bildung und die Eigenschaften des reaktionsfähigen Carbenium-Immonium-Ions ähnlich ungünstig auswirkt, wie die Carboxylgruppe in der Carbenium-Immonium-Verbindung LXXV der Glyoxylsäure. Dem entspricht die Erfahrung, daß mit Glyoxylsäureester keine direkten Kondensationen gelungen sind. Die über das N.N-Acetal gelungene Kondensation mit Glyoxylsäureester spricht nicht gegen diesen ungünstigen Einfluß der Estergruppe, denn die Bildung des Dialkylaminosäureesters LXXVII aus dem N.N-Acetaleser LIV ist nicht nur über die Carbenium-Immonium-Verbindung, sondern auch durch nukleophile Substitution der Ammoniumgruppierung im monoquartären Ammoniumsalz LXXVI durch die CH-aktive Komponente denkbar.



Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß bei einer Berücksichtigung des Dissoziationsgleichgewichts und des induktiven Einflusses der Carboxylgruppe die experimentellen Beobachtungen in den Mannich-Kondensationen mit Glyoxylsäure, vor allem die starke Säureempfindlichkeit der Reaktion gut verständlich sind.

Versucht man, die Eigenschaften der in den Mannich-Kondensationen mit Glyoxylsäure entstandenen  $\alpha$ -N.N-Dialkylaminosäuren zu überblicken, so steht ihre geringe Neigung zur Kristallisation im Vordergrund. Nur diejenigen Verbindungen, die eine starke oder ausgedehnte polare Gruppierung enthalten, sind leichter zu kristallisieren, und auch bei diesen Substanzen ist die Kristallisationsgeschwindigkeit oft sehr gering. Diese Eigenschaft ist offensichtlich auf die räumliche Abschirmung der Ladungen, sowohl in der freien Aminosäure, als auch in ihren Salzen, durch die Alkylsubstituenten am Stickstoff zurückzuführen.

Nach den IR-Spektren liegen die  $\alpha$ -N.N-Dialkylaminosäuren im kristallinen Zustand in der Regel wie die  $\alpha$ -Aminosäuren in der zwitterionischen Form vor. Eine Ausnahme hiervon bildet die Antipyryl-dibenzylamino-essigsäure (vgl. S. 58), die ihrem IR-Spektrum nach weitgehend die Struktur einer echten Dibenzylamino-carbonsäure besitzt. Wahrscheinlich reicht hier die Basizität des Dibenzylamin-Stickstoffs nicht mehr aus, um das Proton der Carboxylgruppe zu übernehmen.

Ein Vergleich der Stabilität der verschiedenen Kondensationsprodukte, wie sie sich aus den präparativen Versuchen ergibt, zeigt, daß die Beständigkeit der in den Mannich-Kondensationen mit Glyoxylsäure entstehenden N.N-Dialkylaminosäuren, vor allem gegen Säure, von verschiedenen Einflüssen abhängig ist. Die starke unterschiedliche Beständigkeit der verschiedenen Morpholino-essigsäuren ist auf den Einfluß der CH-aktiven Komponente zurückzuführen. Der stark nukleophile Antipyrinrest macht die Antipyryl-morpholino-essigsäure wesentlich beständiger, als die entsprechenden Morpholino-

essigsäuren des Acetophenons oder besonders des Acetons. Anscheinend wird die geringere Beständigkeit der Keton-Kondensationsprodukte vor allem durch die Möglichkeit der  $\alpha, \beta$ -Eliminierung des Amins bestimmt.

Der Einfluß der Aminkomponente auf die Stabilität der Kondensationsprodukte zeigt sich beim Vergleich zwischen den Antipyril-amino-essigsäuren der stark basischen sekundären Amine und der Antipyril-dibenzylamino-essigsäure. In der Dibenzylaminosäure scheint die herabgesetzte Basizität des Aminstickstoffs eine erhöhte Säurelabilität im Sinne einer Umkehrung der Bildungsreaktion zu verursachen.

Ebenso bemerkenswert ist die starke Abnahme der Beständigkeit gegen Säure beim Einführen der Estergruppe in die Antipyril-morpholino-essigsäure, die anscheinend ebenfalls auf einer rückläufigen Mannich-Kondensation beruht.

Eine eingehendere Beschreibung und vor allem eine Deutung dieser Eigenschaften der in den Mannich-Reaktionen mit Glyoxylsäure entstandenen  $\alpha$ -N.N-Dialkylaminosäuren muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, die neben einer Erweiterung der Kenntnisse über diese Substanzklasse und der Möglichkeiten ihrer Anwendung auch einen tieferen Einblick in den Ablauf der Reaktion und ein umfassenderes Verständnis der Mannich-Kondensation als Ganzes bringen mögen.

## F. Zusammenfassung

Im Gegensatz zu den Versuchen von MANNICH wird gezeigt, daß Kondensationen von Glyoxylsäure bzw. Glyoxylsäureester mit sekundären Aminen und CH-aktiven Komponenten möglich sind.

Die Reaktionen führen in einem Schritt zu  $\alpha$ -N.N-Dialkylaminosäuren. Ihre Struktur wurde am Beispiel der Antipyrilmorpholino-essigsäure durch eine unabhängige Synthese gesichert.

Die Kondensationen lassen sich in wäßrigem und wasserfreiem Medium durchführen, wobei unter Verwendung von wasserfreiem Dioxan als Lösungsmittel gute Ausbeuten erzielt werden.

Die in den Kondensationen entstehenden  $\alpha$ -N.N-Dialkylaminosäuren besitzen geringe Kristallisationsneigung und sind deshalb unter Umständen schlecht zu identifizieren. Zur Charakterisierung werden daher ihre Salze und IR-Spektren herangezogen. In manchen Fällen sind die Kondensationsprodukte gegen Säure instabil, worauf bei der Aufarbeitung geachtet werden muß.

Als CH-aktive Komponenten können in der Reaktion alle die Verbindungen umgesetzt werden, die sich als CH-aktive Substanzen in den Mannich-Kondensationen mit Formaldehyd als reaktionsfähig erwiesen haben, so z.B. Phenole, Ketone, geeignete heterocyclische Verbindungen wie Antipyrin, Indol,  $\alpha$ -Picolin.

Als Aminkomponenten ließen sich in der Reaktion alle geprüften sekundären Amine umsetzen. Mit Dibenzylamin können die  $\alpha$ -Dibenzylaminocarbonsäuren dargestellt werden, die sich durch katalytische Hydrierung zu den am Stickstoff unsubstituierten  $\alpha$ -Aminosäuren entbenzylieren lassen.

Damit ist ein neues Prinzip der Aminosäuresynthese aufgefunden worden.

B e s c h r e i b u n g

d e r

V e r s u c h e

Den Farbenfabriken Bayer und der Badischen Anilin- und Sodafabrik sei für die großzügige Überlassung von Chemikalien gedankt.

Die Mikroanalysen wurden in den mikroanalytischen Laboratorien Alfred Bernhardt, Mülheim/Ruhr, und Dr. Ing. A. Schoeller, Kronach/Ofr., ausgeführt.

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

## B. Kondensationen mit Bariumglyoxylat

### 1 a) Antipyryl-morpholino-essigsäure

5 g fein zerriebenes Bariumglyoxylat werden in 70 ml Äthanol aufgeschlämmt und unter Rühren mit 21 ml 1 n  $\text{H}_2\text{SO}_4$  versetzt. Es wird 1 Stde. gerührt und nach dem Abfiltrieren auf  $\text{SO}_4^{--}$ -Freiheit geprüft.

In die im Eisbad gekühlte alkoholische Glyoxylsäurelösung läßt man unter Rühren 3.7 g Morpholin (42 mMol), gelöst in 20 ml Äthanol, zutropfen und gibt diese eiskalte Mischung tropfenweise in eine Lösung von 3.95 g Antipyrin (21 mMol) in 30 ml Alkohol, die vorher auf pH 3-5 angesäuert wurde. Durch Tüpfeln auf feuchtem Indikatorpapier und tropfenweisen Zusatz von 2 n HCl wird der pH während der Reaktion auf 3-5 gehalten.

Anschließend wird 1 Stde. unter Rückfluß gekocht und das Lösungsmittel auf dem Wasserbad i.Vak. abgedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser aufgenommen und zur Entfernung der Glyoxylsäure wieder weitgehend eingengt. Das überschüssige Amin wird durch Chromatographie über einen Anionenaustauscher (Dowex 2, Vernetzung 7.5, Siebzahl 20-50) abgetrennt. Beim Eluieren mit ausgekochtem destilliertem Wasser wird das nicht umgesetzte Amin aus der Säule gewaschen. Es wird im Eluat mit 1 n Säure titriert und so der Reaktionsumsatz bestimmt.

Danach wird mit 2 n HCl die Aminosäure aus der Säule gewaschen und das Eluat auf dem Wasserbad i.Vak. zur Trockene gebracht. Als Rückstand bleibt das Hydrochlorid der Antipyryl-morpholino-essigsäure (XXVII) zurück, das i.Vak. über  $\text{P}_2\text{O}_5$  und KOH getrocknet und aus Methanol umkristallisiert wird. Farblose Nadeln vom Zers.-P.  $208^\circ$ ; Ausbeute 50-60 % d.Th. IR-Spektrum s.S. 21, Abb. 1.

In größeren Kondensationsansätzen kann das Aminosäurehydrochlorid XXVII auch ohne Chromatographie isoliert werden. Beim Übergießen des nach dem Abdampfen der Glyoxylsäure zurückbleibenden Rückstands mit Methanol kristallisiert das Hydrochlorid aus. Durch Zusatz von trockenem Äther zur Mutterlauge kann noch weiteres Aminosäurehydrochlorid gewonnen werden. Ausbeuten bis 68 % d.Th.

|                                        |      |         |        |         |
|----------------------------------------|------|---------|--------|---------|
| $C_{17}H_{21}N_3O_4 \cdot HCl$ (367.8) | Ber. | C 55.51 | H 6.03 | N 11.42 |
|                                        | Gef. | C 55.52 | H 6.09 | N 11.41 |

Zur Darstellung der freien Aminosäure wird die wäßrige Lösung des Hydrochlorids über einen Kationenaustauscher (Dowex 50, Vernetzung 7.5, Siebzahl 20-50) chromatographiert. Beim Eluieren mit 2 n  $NH_3$  wird die Aminosäure als Ammoniumsalz aus der Säule gewaschen. Durch mehrmaliges Eindampfen des Filtrats mit Wasser i.Vak. wird  $NH_3$  entfernt und die freie Antipyrinyl-morpholino-essigsäure (XXVIII) kristallisiert erhalten. Zers.-P.  $213^\circ$  (aus Methanol). IR-Spektrum s.S. 21, Abb. 2.

|                                            |      |         |        |         |
|--------------------------------------------|------|---------|--------|---------|
| $C_{17}H_{21}N_3O_4 \cdot 1/2H_2O$ (340.4) | Ber. | C 59.98 | H 6.51 | N 12.35 |
|                                            | Gef. | C 59.90 | H 6.32 | N 12.45 |

#### Kondensation von Glyoxylsäure mit Antipyrin und

#### Morpholin bei verschiedenen Säurekonzentrationen

Wie oben beschrieben wurde aus Bariumglyoxylat und 1 n  $H_2SO_4$  eine alkoholische Glyoxylsäurelösung hergestellt und mit Morpholin und Antipyrin umgesetzt, wobei der bei der Kondensation eingehaltene pH-Wert variiert wurde. Nach der Auftrennung über Dowex 2 (Vernetzung 7.5, Siebzahl 20-50) wurde das basische Eluat titriert und so der Reaktionsumsatz bestimmt. In Tab. 2 sind die Ergebnisse dieser Versuche zusammengefaßt.

Tabelle 2 Kondensation von Glyoxylsäure mit Antipyrin und Morpholin bei verschiedenem pH mit anschließendem 1-stdg. Erhitzen auf 80°.

| $p_H$ | 1n<br>$H_2SO_4$<br>ml | Morpholin<br>mMol | Antipyrin<br>mMol | zurücktitr.<br>Amin<br>mMol | Umsatz<br>% | isolierte<br>Reaktions-<br>produkte |
|-------|-----------------------|-------------------|-------------------|-----------------------------|-------------|-------------------------------------|
| 1     | 15                    | 30                | 15                | 29,9                        | 0           | XVIII                               |
| 2     | 15                    | 30                | 15                | 27,8                        | 7           | "                                   |
| 3     | 21                    | 42                | 21                | 34,1                        | 38          | XVIII, XXVII                        |
| 4-5   | 40                    | 80                | 40                | 57,7                        | 56          | XXVII                               |
| 6     | 15                    | 30                | 15                | 29,5                        | 3           | —                                   |
| 7     | 17                    | 34                | 17                | 33,7                        | 0           | —                                   |

1 c) Antipyrin-morpholino-essigsäure durch Cyanhydrinsynthese

Antipyrin-morpholino-essigsäurenitril (XXXI): 1.75 ml Morpholin (20 mMol) werden unter Kühlung mit 1.6 ml konz. Salzsäure versetzt und mit 2 n HCl genau neutralisiert. In dieser Lösung werden 1.3 g Kaliumcyanid (20 mMol) gelöst und danach 5.6 g fein pulverisiertes 4-Formyl-antipyrin (XXX)<sup>47)</sup> (26 mMol) zugesetzt. Nach Zugabe von 3 ml Wasser wird das Gemisch 4 Stdn. geschüttelt. Anschließend wird abgesaugt und mit Wasser gründlich gewaschen. Nach dem Trocknen wird 2 mal aus Äthanol umkristallisiert: Schmp. 188-190°; Ausbeute 70 % d.Th. Zur Analyse wird noch 2 mal aus Alkohol umkristallisiert, Schmp. 190-191°.

$C_{17}H_{20}N_4O_2$  (312.4) Ber. C 65.36 H 6.45 N 17.94  
Gef. C 65.33 H 6.38 N 17.91

Hydrolyse des Nitrils XXXI mit konz. Salzsäure: 2 g XXXI (6.4 mMol) werden in 50 ml konz. HCl gelöst und 2 Stdn. bei 40 - 50° gerührt. Danach wird die gelbe Lösung auf 200 ml verdünnt und 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Eindampfen der Lösung i.Vak. auf dem Wasserbad bleibt ein harziger Sirup zurück, aus dem sich durch Chromatographie an Dowex 2 (Vernetzung 7.5, Siebzahl 20-50) keine einheitliche Substanz isolieren läßt.

Hydrolyse des Nitrils XXXI über das Imino-äther-hydrochlorid: Eine Lösung von 1 g des Nitrils XXXI (3.2 mMol) in 35 ml absöl. Methanol wird unter Eiskühlung mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt und 12 Stdn. bei Raumtemperatur aufbewahrt. Danach wird vorsichtig mit 100 ml Wasser versetzt und 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Beim Eindampfen der Lösung i.Vak. auf dem Wasserbad bleibt ein farbloser, kristalliner Rückstand, der in heißem Methanol aufgenommen und mit Äther versetzt wird. In der Kälte scheidet sich das Antipyryl-morpholino-essigsäure-hydrochlorid (XXVII) als farbloses Kristallpulver ab. Ausbeute 30 % d.Th.; Schmp. 207° (Zers.) (aus Methanol/Äther). Der Misch-Schmelzpunkt mit dem durch Kondensation von Antipyrin, Glyoxylsäure und Morpholin dargestellten Hydrochlorid der Antipyryl-morpholino-essigsäure (XXVII) zeigt keine Depression. Die IR-Spektren der beiden Verbindungen sind identisch.

#### 1 d) Antipyryl-dimethylamino-essigsäure

Aus 5.5 g Bariumglyoxylat und 30 ml 1 n  $H_2SO_4$  wird, wie oben beschrieben, eine alkoholische Glyoxylsäurelösung bereitet, die 30 mMole Säure enthält. Diese Lösung wird unter Kühlen und Rühren mit einer alkoholischen Dimethylaminlösung (60 mMol) versetzt, deren Gehalt vorher durch Titration ermittelt wurde. Das kalte Gemisch läßt man langsam in eine Lösung von 5.65 g Antipyrin (30 mMol) in 50 ml Alkohol ein-

tropfen, die vorher auf pH 4-5 angesäuert worden ist. Durch Zugabe von 2 n HCl wird der pH-Wert auf 4-5 gehalten. Danach wird 1 Stde. unter Rückfluß gekocht.

Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels i.Vak. und der Entfernung der überschüssigen Glyoxylsäure durch wiederholtes Eindampfen mit Wasser bleibt ein honigartiges Produkt zurück. Durch Chromatographie über Dowex 2 (Vernetzung 7.5, Siebzahl 20-50) werden die basischen Bestandteile entfernt. Im alkalischen Eluat werden 41 mMol Dimethylamin zurückfritiert. Demnach haben sich rund 18 mMol Dimethylamin umgesetzt, was einem Umsatz von 60 %, bezogen auf das eingesetzte Antipyrin, entspricht. Beim Eindampfen der sauren Fraktionen erhält man das Antipyrinyl-dimethylamino-essigsäurehydrochlorid (XXXIV) als hygroskopisches Harz, das bisher nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

Bei der Umsetzung mit Kationenaustauscher (Dowex 50, Vernetzung 7.5, Siebzahl 20-50) entsteht daraus die freie Antipyrinyl-dimethylamino-essigsäure ebenfalls als hygroskopisches Harz. IR-Spektrum s.S. 25, Abb. 4.

Die Antipyrinyl-dimethylamino-essigsäure wird in Äthanol gelöst und mit der äquivalenten Menge 1 n  $H_2SO_4$  versetzt. Zur Lösung wird bis zur Trübung absol. Äther zugegeben. Aus der gekühlten Lösung scheidet sich beim Reiben das saure Sulfat der Antipyrinyl-dimethylamino-essigsäure (XXXV) in dichten Kristallflocken ab. Schmp.  $182^{\circ}$  (Zers.) (aus 90%igem Alkohol). IR-Spektrum s.S. 26, Abb. 5.

|                                    |      |         |        |         |
|------------------------------------|------|---------|--------|---------|
| $C_{15}H_{20}N_3O_3.HSO_4$ (387.4) | Ber. | C 46.50 | H 5.46 | N 10.85 |
|                                    | Gef. | C 46.29 | H 5.50 | N 10.15 |

### Antipyril-diäthylamino-essigsäure

Aus 2.3 g Bariumglyoxylat und 13.5 ml 1 n  $\text{H}_2\text{SO}_4$  wird, wie oben beschrieben, eine alkoholische Glyoxylsäurelösung hergestellt. Diese wird wie in den vorhergehenden Versuchen mit 2 g Diäthylamin (27 mMol), gelöst in 10 ml Äthanol, und 2.5 g Antipyrin (13.5 mMol) bei pH 4-5 umgesetzt. Nach 1stdg. Kochen wird wie zuvor aufgearbeitet. Reaktionsumsatz 37 %.

Beim Eindampfen des sauren Ionenaustauscher-Eluats bleibt das Hydrochlorid der Antipyril-diäthylamino-essigsäure (XXXVI) als glasiger Rückstand zurück. IR-Spektrum s.S.27, Abb. 6.

Die freie Aminosäure erhält man durch Chromatographie einer konz. wäßrigen Lösung des Hydrochlorids an Dowex 50 (Vernetzung 7.5, Siebzahl 20-50), die in Methanol leicht löslich ist. Sie wird in Methanol gelöst und stark eingeeengt. Nach mehreren Tagen hat sich die Antipyril-diäthylamino-essigsäure teilweise kristallin abgeschieden. Sie wird in heißem Chloroform gelöst und mit Essigester versetzt. Es fällt ein gelbliches Öl aus, das im Verlauf von mehreren Tagen kristallisiert. Darüber scheiden sich aus der Lösung dicke farblose Drusen ab, die noch 2 mal aus Chloroform umkristallisiert werden. Schmp.  $118^\circ$ , bei  $120-125^\circ$  tritt Zersetzung ein.

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$  (317.4) Ber. C 64.33 H 7.31 N 13.24  
Gef. C 63.65 H 7.85 N 13.24

### Antipyril-piperidino-essigsäure

Eine alkoholische Glyoxylsäurelösung aus 2.75 g Bariumglyoxylat und 15 ml 1 n  $\text{H}_2\text{SO}_4$  wird mit 2.5 g Piperidin (30 mMol) und 2.82 g Antipyrin (15 mMol) bei pH 4 wie in den oben beschriebenen Versuchen kondensiert und aufgearbeitet. Reaktionsumsatz 62 %. Aus den sauren Fraktionen der

Ionenaustauscherchromatographie erhält man beim Eindampfen das Hydrochlorid der Antipyryl-piperidino-essigsäure (XXXVII) als fast farbloses Harz. IR-Spektrum s.S. 28, Abb. 7.

Dieses wird in Wasser aufgenommen und durch Chromatographie der Lösung über Dowex 50 (Vernetzung 7.5, Siebzahl 20-50) werden die sauren Bestandteile entfernt. Beim Eindampfen des ammoniakalischen Eluats bleibt die freie Aminosäure als gelbliches Harz zurück. Es wird in wenig Chloroform heiß gelöst und mit etwa dem gleichen Volumen Essigester versetzt. Nach mehreren Stunden kristallisiert die Antipyryl-piperidino-essigsäure in schneeweißen Drusen aus. Die Nadeln werden aus Chloroform und Chloroform/Essigester umkristallisiert, Schmp. etwa 148° (mit anschließender Zersetzung). Zur Analyse wird noch einmal aus Chloroform und Chloroform/Essigester umkristallisiert.

|                                            |      |         |        |         |
|--------------------------------------------|------|---------|--------|---------|
| $C_{18}H_{23}N_3O_3 \cdot 1/2H_2O$ (338.4) | Ber. | C 63.89 | H 7.15 | N 12.42 |
|                                            | Gef. | C 64.10 | H 7.25 | N 12.27 |

## 2. Kondensationsversuche mit Aceton, Acetophenon, Benzylmethylketon und Isopropylketon.

In der folgenden Tabelle sind die Kondensationsversuche mit Aceton, Acetophenon, Benzylmethylketon und Isopropylmethylketon als CH-aktiven Komponenten zusammengestellt. Bei allen Kondensationen wurde nach der bei den vorhergehenden Versuchen beschriebenen Vorschrift gearbeitet.

**Tabelle 3** Kondensationsversuche mit Aceton, Acetophenon, Isopropylmethylketon und Benzylmethylketon als CH-aktive Komponenten und mit Morpholin bzw. Dimethylamin als Aminkomponenten bei verschiedenem pH und anschließendem 1 stdg. Erhitzen auf 80°.

| CH-aktive Komponente | Amin         | pH  | 1 n H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ml | Amin mMol | Keton mMol | titr. Amin mMol | Umsatz % |
|----------------------|--------------|-----|---------------------------------------|-----------|------------|-----------------|----------|
| Aceton               | Morpholin    | 2   | 10                                    | 20        | 10         | 19,9            | —        |
|                      |              | 3   | 10                                    | 20        | 10         | 20,0            | —        |
|                      |              | 4-5 | 10                                    | 20        | 10         | 20,5            | —        |
|                      |              | 4-5 | 22                                    | 44        | 11         | 42,3            | —        |
|                      |              | 6   | 10                                    | 20        | 10         | 19,3            | —        |
|                      | Dimethylamin | 4-5 | 10                                    | 20        | 10         | 19,5            | —        |
|                      |              | 6   | 10                                    | 20        | 10         | 19,7            | —        |
| Acetophenon          | Morpholin    | 4-5 | 12                                    | 24        | 12         | 23,8            | —        |
|                      |              | 6   | 10                                    | 21        | 10         | 20,2            | —        |
| Isopropylmethylketon | Morpholin    | 3   | 10                                    | 20        | 10         | 19,9            | —        |
|                      |              | 4-5 | 10                                    | 20        | 10         | 20,0            | —        |
|                      |              | 6   | 10                                    | 20        | 10         | 20,2            | —        |
| Benzylmethylketon    | Morpholin    | 2   | 15                                    | 30        | 15         | 30,0            | —        |
|                      |              | 3   | 17                                    | 34        | 17         | 33,2            | —        |
|                      |              | 4-5 | 15                                    | 30        | 15         | 29,9            | —        |
|                      |              | 6   | 20                                    | 40        | 20         | 39,7            | —        |
|                      | Dimethylamin | 3   | 15                                    | 30        | 15         | 29,9            | —        |
|                      |              | 4-5 | 15                                    | 30        | 15         | 29,8            | —        |
|                      |              | 6   | 15                                    | 30        | 15         | 29,9            | —        |
|                      |              |     |                                       |           |            |                 |          |
|                      |              |     |                                       |           |            |                 |          |

3 a) [2-Hydroxy-4.6-dimethyl-phenyl]-morpholino-essigsäure

2.3 g Bariumglyoxylat werden in 50 ml Äthanol mit 12.6 ml 1 n  $H_2SO_4$  umgesetzt. Diese Glyoxylsäurelösung wird nach dem beim Antipyrin beschriebenen Verfahren mit 2.2 g Morpholin (25.2 mMol) und 1.54 g 3.5-Dimethyl-phenol (12.6 mMol) in alkoholischer Lösung bei pH 4-5 kondensiert. Anschließend wird 1 Stde. unter Rückfluß gekocht.

Das Lösungsmittel wird i.Vak. abdestilliert und die überschüssige Glyoxylsäure durch wiederholtes Eindampfen mit Wasser i.Vak. auf dem Wasserbad entfernt. Aus der wäßrigen Lösung des Rückstands läßt sich das nicht umgesetzte 3.5-Dimethylphenol durch 3-maliges Ausschütteln mit Benzol extrahieren und anschließend das überschüssige Amin durch Chromatographie an Dowex 2 (Vernetzung 7.5, Siebzahl 20-50) abtrennen. Dabei werden im Eluat 20.3 mMol des Amins zurücktitriert, entsprechend einem Reaktionsumsatz von 39 %. Beim Eindampfen des sauren Eluats bleibt das Hydrochlorid der [2-Hydroxy-4.6-dimethyl-phenyl]-morpholino-essigsäure (XLII) als gelber Sirup zurück. IR-Spektrum s.S. 34, Abb. 8.

Auch die daraus durch Chromatographie an Dowex 50 (Vernetzung 7.5, Siebzahl 20-50) gewonnene freie [2-Hydroxy-4.6-dimethyl-phenyl]-morpholino-essigsäure kristallisiert nicht, sondern bildet ein bläulich gefärbtes, hygroskopisches Harz. IR-Spektrum s.S. 35, Abb. 9.

3 b) [2-Hydroxy-3-methoxy-phenyl]-morpholino-essigsäure

Aus 3.5 g Bariumglyoxylat und 15 ml 1 n  $H_2SO_4$  wird eine alkoholische Glyoxylsäure hergestellt. Sie wird unter Kühlung mit 2.61 g Morpholin (30 mMol), gelöst in wenig Äthanol, versetzt.

Das Gemisch wird in eine Lösung von 1.86 g Guajacol (XLIV) (15 mMol) in 100 ml Äthanol unter Rühren eingetropft, dabei wird durch Zutropfen von 2 n HCl der pH bei 4-5 gehalten. Danach wird 1 Stde. unter Rückfluß gekocht.

Das Lösungsmittel wird i.Vak. auf dem Wasserbad abgezogen und der Rückstand in 150 ml Wasser aufgenommen. Die auf pH 2 angesäuerte Lösung wird 3 mal mit je 50 ml Chloroform ausgeschüttelt und dann im Vakuum auf dem Wasserbad wieder stark eingeengt. Die konz. Lösung wird über Dowex 2 (Vernetzung 7.5, Siebzahl 20-50) chromatographiert. Im alkalischen Eluat werden 26.7 mMol Amin zurücktitriert, Umsatz 22 %.

Beim Eindampfen der sauren Eluate bleibt das [2-Hydroxy-3-methoxy-phenyl]-morpholino-essigsäure-hydrochlorid (XLVIII) als äußerst hygroskopisches, bräunliches Harz zurück. IR-Spektrum s.S. 38, Abb. 10.

Durch Chromatographie über Dowex 50 (Vernetzung 7.5, Siebzahl 20-50) wird daraus die freie [2-Hydroxy-3-methoxy-phenyl]-morpholino-essigsäure hergestellt. Sie ist nicht kristallin, sondern nur als harzige Masse zu erhalten. IR-Spektrum s.S. 38, Abb. 11.

#### [2-Hydroxy-3-methoxy-phenyl]-dimethylamino-essigsäure

Eine aus 3.5 g Bariumglyoxylat und 15 ml 1 n  $H_2SO_4$  bereitete Glyoxylsäurelösung wird mit 30 mMol Dimethylamin (alkoholische Dimethylaminlösung, deren Gehalt durch Titration bestimmt wurde) und 1.86 g Guajacol XLIV (15 mMol) bei pH 4-5 kondensiert. Der Ansatz wird wie oben beschrieben aufgearbeitet. Nach der Chromatographie über Dowex 2 (Vernetzung 7.5, Siebzahl 20-50) wird ein Umsatz von 25 % festgestellt.

Das Hydrochlorid der [2-Hydroxy-3-methoxy-phenyl]-dimethyl-amino-essigsäure (IL) wird als amorphe gelbliche Masse erhalten. IR-Spektrum s.S. 38, Abb. 12.

Die freie [2-Hydroxy-3-methoxy-phenyl]-dimethylamino-essigsäure bildet nach der Chromatographie über Dowex 50 (Vernetzung 7.5, Siebzahl 20-50) nur ein hellgraues Harz, das nicht kristallisiert und hygroskopisch ist. IR-Spektrum s.S. 39, Abb. 13.

### Versuche zur Darstellung von p-Nitrophenyl-estern

#### der phenolischen N.N-Dialkylaminosäuren

270 mg [2-Hydroxy-4.6-dimethyl-phenyl]-morpholino-essigsäure (1.08 mMol) wurden in einem Gemisch von 10 ml Essigester und 2 ml absol. Pyridin gelöst, mit 350 mg Di-p-nitrophenylsulfit (99) (1.08 mMol) versetzt und 2 Stdn. auf 50° erwärmt. Danach wurde die Lösung auf 0° gekühlt und rasch mit kalter 1 n HCl gewaschen. Anschließend wurde mehrmals mit gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung extrahiert, bis die wäßrige Phase nur noch schwach gelb gefärbt war. Nach nochmaligem Waschen mit Wasser wurde die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. auf dem Wasserbad zur Trockene gebracht. Als Rückstand blieb eine geringe Menge eines braunen Sirups zurück, der nicht kristallisiert werden konnte.

In einem weiteren Versuch wurden 255 mg [2-Hydroxy-4.6-dimethyl-phenyl]-morpholino-essigsäure (1.02 mMol) in Chloroform mit 350 mg Di-p-nitrophenylsulfit (1.02 mMol) in Gegenwart von 250 mg Triäthylamin (2.48 mMol) umgesetzt. Nach 2 stdg. Erwärmen des Gemisches auf 50° wurde das Lösungsmittel i.Vak. auf dem Wasserbad abdestilliert und der zurück-

---

(99) B. ISELIN, W. RITTEL, P. SIEBER u. R. SCHWYZER, *Helv. chim. Acta* 40, 373 (1957).

bleibende Sirup mit ätherischer HCl digeriert. Der gelbbraune Rückstand konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden.

Ähnlich wie die oben beschriebenen Umsetzungen verliefen auch die Versuche, [2-Hydroxy-3-methoxy-phenyl]-morpholino-essigsäure und [2-Hydroxy-3-methoxy-phenyl]-dimethylamino-essigsäure mit Di-p-nitrophenylsulfid in die p-Nitrophenylester überzuführen.

#### 4. β-Indolyl-morpholino-essigsäure<sup>+</sup>

Aus 2.6 g Bariumglyoxylat und 16 ml 1 n  $H_2SO_4$  wird nach den Vorschriften der vorhergehenden Versuche eine alkoholische Glyoxylsäure hergestellt und mit 2.8 g Morpholin (32 mMol) und 0.94 g Indol (8 mMol) bei pH 4 umgesetzt. Nach 2 stdg. Erhitzen auf dem Wasserbad unter Rückfluß wird das Lösungsmittel in der Kälte unter Stickstoff abdestilliert. Beim Aufnehmen des Rückstandes in Wasser bleibt ein hellroter Niederschlag ungelöst, der sich unter Lichteinwirkung rasch dunkelrot färbt. Aus dem Filtrat dieses Niederschlags werden durch Chromatographie an einer Dowex 2 - Säule (Vernetzung 7.5, Siebzahl 20-50) die basischen Anteile abgetrennt. Der Umsatz beträgt 70 % bezogen auf das eingesetzte Indol. Beim Eluieren des Ionenaustauschers mit 2 n HCl färbt sich die Säule selbst im Dunkeln sofort rot. Die sauren Fraktionen werden unter Stickstoff zur Trockene gebracht. Die dunkelroten, harzigen, z.T. kristallinen Rückstände werden zusammen in Wasser aufgenommen. Es wird vom Unlöslichen abfiltriert und das schwach rötliche Filtrat durch Chromatographie über Dowex 50 (Vernetzung 7.5, Siebzahl 20-50) von den sauren Bestandteilen befreit.

---

<sup>+</sup>) Nach Vorschrift von E.BIEKERT

Beim Einengen der mit 2 n Ammoniak eluierten Fraktionen bleibt die freie Aminosäure als gelblichweiße, harzige Masse zurück. Die vereinigten Trockenrückstände werden in absol. Äthanol gelöst und durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in das Aminosäurehydrochlorid übergeführt. Danach wird die Lösung mit Äther versetzt und der sich bildende flockige Niederschlag abfiltriert. Zum Filtrat wird bei 0° weiter Äther zugegeben. Es entsteht ein hellrosa gefärbter, kristalliner Niederschlag, der abgesaugt und i.Vak. über  $P_2O_5$  und KOH getrocknet wird.  $\beta$ -Indolyl-morpholino-essigsäure-hydrochlorid (LI), Zers.-P. 130-140°. IR-Spektrum s.S. 42, Abb. 14.

Das Aminosäurehydrochlorid LI wird erneut durch Chromatographie über Dowex 50 in die freie  $\beta$ -Indolyl-morpholino-essigsäure übergeführt; weiße Kristalle, Zers.-P. 212-214° (bei raschem Erhitzen). IR-Spektrum s.S. 43, Abb. 15.

Zur Analyse wird wie folgt gereinigt: die Aminosäure wird in viel Methanol heiß gelöst und die Lösung stark eingengt. Dabei beginnt in der Hitze plötzlich die Aminosäure auszukristallisieren. Sie bildet als Hydrat mit 1/2 Mol Kristallwasser weißliche Kristalle, Zers.-P. 213-214°.

$C_{14}H_{16}N_2O_3 \cdot 1/2H_2O$  (269.3) Ber. C 62.44 H 6.36 N 10.40  
Gef. C 62.85 H 6.55 N 10.21

Das Kristallwasser läßt sich auch durch quantitative Trocknung bei 80° i.Hochvak. nicht vollständig entfernen. Analyse nach quantitativer Trocknung:

$C_{14}H_{16}N_2O_3$  (260.3) Ber. C 64.60 H 6.20 N 10.76  
Gef. C 63.73 H 6.38 N 10.52

### C. Kondensationen mit Glyoxylsäure-äthylester

#### 1. Versuche zur Kondensation von Glyoxylsäure-äthylester- äthylhalbacetal (LII) mit Antipyrin

Die Kondensationsversuche mit Glyoxylsäure-äthylesterhalbacetal LII wurden in Analogie zu den in Kapitel B beschriebenen Glyoxylsäure-Kondensationen durchgeführt: das Esterhalbacetal LII wurde in Alkohol mit Morpholin umgesetzt und dieses Gemisch in die auf den Kondensations-pH eingestellte Antipyrinlösung eingetropft, wobei der pH-Wert durch Zutropfen von 2 n HCl konstant gehalten wurde. Anschließend wurde 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht, das Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert und der Rückstand über  $P_2O_5$  und KOH i.Vak. getrocknet. Nachdem aus dem Rückstand durch Versetzen der alkoholischen Lösung mit Äther das Morpholinhydrochlorid abgetrennt worden war, wurde bei der weiteren Fraktionierung neben Diantipyryl-essigsäure (XVIII) Diantipyryl-essigsäureester erhalten, der nach der Verseifung zur Säure identifiziert wurde. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Tab. 4 zusammengefaßt.

Tabelle 4 Kondensationsversuche mit Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal LII, Morphinol und Antipyrin bei verschiedenem pH und anschließend 2 stdg. Erwärmen auf 80°.

| $P_H$ | LII<br>mMol | Morpholin<br>mMol | Antipyrin<br>mMol | isolierte Produkte |            |
|-------|-------------|-------------------|-------------------|--------------------|------------|
|       |             |                   |                   | Morpholin-HCl<br>% | XVIII<br>% |
| 2     | 10          | 10                | 10                | 70                 | 75         |
| 4     | 10          | 10                | 10                | 74                 | 79         |
| 5     | 10          | 10                | 10                | 67                 | 81         |
| 6     | 10          | 10                | 10                | 80                 | 92         |

## 2. Dimorpholino-essigsäure-äthylester (LIV)

37 g Glyoxylsäure-äthylesterhalbacetal (0.25 Mol) werden unter Eiskühlung auf 35 g  $P_2O_5$  (0.25 Mol) gegossen. Das entstehende Gemisch wird mit einem Glasstab einige Min. durchgearbeitet, bis das  $P_2O_5$  zu einer festen Masse zusammengebacken ist. Nach dem Abgießen des Glyoxylsäureesters wird die feste Masse mehrmals durch Abdekantieren mit absol. Äther ausgewaschen. Die Ätheranteile werden mit dem Ester vereinigt.

In diese Lösung des freien Glyoxylsäureesters werden 39.1 g Morphinol (0.50 Mol) langsam eingetropft. Die gelbe Lösung bleibt einen Tag stehen und wird dann auf dem Wasserbad i.Vak. vom Lösungsmittel befreit. Zum Schluß werden durch Erhitzen auf 110° i.Vak. bei 12 mm Hg die schwer flüchtigen flüssigen Bestandteile entfernt. Nach dem Abkühlen wird die Substanz in heißem Petroläther (Sdp. 90-100°) gelöst. Beim Abkühlen kristallisiert der Dimorpholino-essig-

säure-äthylester (LIV) in gelben Prismen vom Schmp. 60-64° aus, Ausbeute 30 g, 46 % d.Th. Zur Analyse wird noch 3 mal aus Petroläther (Sdp. 90-100°) umkristallisiert, Schmp. 67-68°.

|                              |      |         |        |         |
|------------------------------|------|---------|--------|---------|
| $C_{12}H_{22}N_2O_4$ (258.3) | Ber. | C 55.79 | H 8.58 | N 10.85 |
|                              | Gef. | C 56.04 | H 8.40 | N 10.74 |

Titration von Dimorpholino-essigsäure-äthylester (LIV) mit Säure: 963 mg LIV (3.74 mMol) werden in 15 ml Wasser gelöst und mit 1 n HCl titriert (Indikator Methylorange). Verbrauch 7.38 ml, entsprechend 1.98 Mol Amin pro Mol LIV.

Umsetzung von Dimorpholino-essigsäure-äthylester LIV mit Säure und Dinitrophenylhydrazin: 650 mg LIV (2.5 mMol) werden in 20 ml Wasser gelöst, mit 2 n HCl auf pH 4 angesäuert und mit 25 ml Dinitrophenylhydrazin-Reagenz (2.5 mMol) (2 g Dinitrophenylhydrazin wurden in 100 ml Äthanol unter Zusatz von 4 ml konz. HCl warm gelöst) versetzt. Das gelbe Glyoxylsäureäthylester-dinitrophenylhydrazon (LV) wird nach 30 Min. abgesaugt, 460 mg; Schmp. 124°. Bei längerem Stehen kristallisieren aus der Mutterlauge noch weitere 150 mg LV aus. Ausbeute 86 % d.Th.

### 3. Antipyrin-morpholino-essigsäure-äthylester (LVI)

2.58 g Dimorpholino-essigsäureäthylester (LIV) (10 mMol) und 1.88 g Antipyrin (10 mMol) werden zusammen in 50 ml Äthanol gelöst. Die Lösung wird unter gutem Rühren tropfenweise mit 10.0 ml 1 n HCl versetzt, 2 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß gekocht und danach auf dem Wasserbad i.Vak. zur Trockene gebracht. Der Rückstand wird nach dem Trocknen i.Vak. über  $P_2O_5$  und KOH in 50 ml Essigester aufgenommen und vom unlöslichen Morpholinhydrochlorid abfil-

triert. Durch Zugabe von Petroläther (Sdp. 40-60°) und Stehenlassen bei 0° läßt sich der Aminosäureester LVI in mehreren Fraktionen als flockiger, zum Teil klebriger Niederschlag ausfällen, der noch geringe Mengen Antipyryl-morpholino-essigsäure (XXVIII) enthält. Die vereinigten Fraktionen (2.5 g) werden mit heißem Petroläther (Sdp. 90-100°) extrahiert. Aus den Petrolätherextrakten kristallisiert im Kühlschrank der Antipyryl-morpholino-essigsäure-äthylester (LVI) in farblosen Nadelrosetten aus. Schmp. 122°. Ausbeute 1.7 g, 48 % d.Th.

Zur Analyse wird mehrmals aus Essigester/Petroläther (1:5) umkristallisiert, lange farblose Nadelchen, Schmp. 124°.

|                              |      |         |        |         |
|------------------------------|------|---------|--------|---------|
| $C_{19}H_{25}N_3O_4$ (359.2) | Ber. | C 63.49 | H 7.01 | N 11.69 |
|                              | Gef. | C 63.48 | H 7.01 | N 11.43 |

Der in Petroläther unlösliche Rückstand liefert nach Umkristallisation aus Äthanol 250 mg Antipyryl-morpholino-essigsäure (XXVIII) vom Zers.-P. 198° (7 %).

#### Kondensationen von Dimorpholino-essigsäure-äthylester (LIV) mit Antipyrin und wechselnden Mengen Säure

In Tab. 5 sind Kondensationsversuche mit Dimorpholino-essigsäure-äthylester (LIV) und Antipyrin unter Variation des Säurezusatzes zusammengestellt. Die Kondensationen wurden wie oben beschrieben durchgeführt und aufgearbeitet. Dabei wurden neben unverändertem Ausgangsprodukt Antipyryl-morpholino-essigsäure-äthylester (LVI) und Antipyryl-morpholino-essigsäure (XXVIII) in wechselnden Mengen isoliert.

Tabelle 5 Kondensationen von Dimorpholino-essigsäure-äthylester mit Antipyrin unter Zusatz wechselnder Mengen 1 n HCl; Reaktionszeit 2 Stdn. bei 80°.

| Ausgangsprodukte |           | 1n HCl | isolierte Produkte |     |        |
|------------------|-----------|--------|--------------------|-----|--------|
| LIV              | Antipyrin |        | LIV                | LVI | XXVIII |
| mMol             | mMol      | mMol   | %                  | %   | %      |
| 10               | 10        | 5      | 35                 | 20  | —      |
| 10               | 10        | 10     | —                  | 48  | 7      |
| 10               | 10        | 15     | —                  | 26  | 15     |

Alkalische Verseifung des Antipyrin-morpholino-  
essigsäure-äthylesters (LVI)

200 mg LVI (0.56 mMol) werden in 10 ml 0.5 NaOH 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird mit 2 n HCl auf pH 1 angesäuert, i.Vak. zur Trockene abgedampft und über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> und KOH i.Vak. getrocknet. Der Rückstand wird in heißem Äthanol aufgenommen und vom Unlöslichen abfiltriert. Aus dem Filtrat kristallisiert im Kühlschrank Antipyrin-morpholino-essigsäure-hydrochlorid (XXVII) vom Zers.-P. 207° aus. Ausbeute 110 mg, 54 % d.Th.

Spaltung des Antipyryl-morpholino-essigsäure-  
äthylesters (LVI) mit Säure

Spaltung mit 10-proz. Salzsäure: 200 mg LVI (0.56 mMol) wurden 2 Stdn. in 10 ml 10-proz. HCl unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch blieb dann 2 Stdn. im Kühlschrank stehen. Anschließend wurde die ausgefallene Diantipyryl-essigsäure (XVIII) (25) abgesaugt, Zers.-P.  $238^{\circ}$ , Ausbeute 120 mg, 91 % d.Th. Nach dem Eindampfen des Filtrats, Trocknen und Umkristallisieren des Rückstands wurden 20 mg (30 %) Morpholinhydrochlorid vom Schmp.  $168-171^{\circ}$  gewonnen.

Spaltung mit 0.5 n HCl: 200 mg LVI (0.56 mMol) wurden mit 10 ml 0.5 n HCl 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach 2 stdg. Stehenlassen im Kühlschrank wurde die Diantipyryl-essigsäure (XVIII) abgesaugt; 50 mg, Zers.-P.  $238^{\circ}$ ; Ausbeute 38 % d.Th. Das Filtrat wurde i.Vak. auf dem Wasserbad zur Trockene gebracht und über  $P_2O_5$  und KOH i.Vak. getrocknet. Der in 3 ml Methanol aufgenommene Rückstand wurde 2 Stdn. in den Kühlschrank gestellt und danach das auskristallisierte Antipyryl-morpholino-essigsäure-hydrochlorid (XXVII) abgesaugt; 25 mg XXVII vom Zers.-P.  $206^{\circ}$ , Ausbeute 12 % d.Th.

4. Versuche zur Aminolyse des Dimorpholino-essigsäure-  
äthylesters (LIV) mit Morpholin

5 g LIV (19.4 mMol) wurden mit 10 g Morpholin (115 mMol) 3 Stdn. zum schwachen Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdampfen des Amins i.Vak. auf dem Wasserbad blieb ein dunkelbraunes Öl zurück, aus dem mit heißem Petroläther (Sdp.  $90-100^{\circ}$ ) 4.7 g Ausgangsmaterial LIV extrahiert wurden (94 %). Das in Petroläther Unlösliche bestand aus einem dunkelbraunen

Sirup, aus dem keine kristallisierte Substanz isoliert werden konnte.

10 g LIV (38.8 mMol) wurden mit 10 g Morpholin (115 mMol) 4 Tage im Bombenrohr auf 160-170° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Äthanol aufgenommen und auf dem Wasserbad i.Vak. zur Trockene eingedampft. Der honigartige Rückstand wurde über  $P_2O_5$  und KOH i.Vak. getrocknet und dann in heißem Petroläther (Sdp. 90-100°) aufgenommen, in dem sich alles bis auf kleine gelbbraune Siruptröpfchen löste. Aus der durch Filtration vom ungelösten Sirup abgetrennten Petrolätherlösung wurden 9.5 g kristallines Ausgangsprodukt LIV wiedergewonnen.

Ähnlich verliefen die Versuche mit verschiedenen katalytischen Zusätzen. Aus allen Ansätzen wurde das Ausgangsprodukt LIV in nahezu quantitativen Ausbeuten zurück isoliert:

10 g LIV (38.8 mMol), 10 g Morpholin (115 mMol), 2 ml Methanol (49.5 mMol) 12 Stdn. auf 100°; 80 % LIV.

10 g LIV (38.8 mMol), 10 g Morpholin (115 mMol) 2 ml Methanol (49.5 mMol), in dem ungefähr 20 mg Natrium gelöst worden sind, 12 Stdn. auf 100°; 76 % LIV.

5 g LIV (19.4 mMol), 5 g Morpholin (57 mMol), 0.1 ml Wasser (5.5 mMol) 12 Stdn. auf 120°; 72 % LIV.

5 g LIV (19.4 mMol), 5 g Morpholin (57 mMol), 200 mg Morpholinhydrochlorid (1.6 mMol) 12 Stdn. auf 160°; 90 % LIV.

#### Umsetzung von Dimorpholino-essigsäure-äthylester

##### (LIV) mit konz. Ammoniak

1.3 g LIV (5 mMol) wurden in 15 ml konz. Ammoniak (15 mMol  $NH_3$ ) suspendiert und unter häufigem Umschütteln 10 Stdn. bei Raumtemperatur aufbewahrt. Dann wurde das Gemisch auf dem Wasserbad i.Vak. zur Trockene gebracht und der gelbbraune

Sirup mit Petroläther (Sdp. 90-100<sup>0</sup>) in der Hitze ausgezogen. Aus den Petrolätherlösungen wurden 970 mg (75 %) Ausgangsprodukt LIV zurückerhalten. Aus dem in Petroläther unlöslichen Sirup konnte keine kristalline Substanz isoliert werden.

# D. Kondensationen mit Natriumglyoxylat

## 1. Bestimmung von Glyoxylat nach der Oximtitration (87)

Die Einwaage von rund 300 mg Glyoxylat wird in 10 ml Wasser, wenn erforderlich unter Erwärmen, gelöst und mit 5 ml einer 1 m Lösung von Hydroxylaminhydrochlorid versetzt. Die Probe bleibt 30 Min. bei Raumtemperatur verschlossen stehen und wird dann mit 1 n NaOH potentiometrisch titriert. Ein Beispiel einer Titrationskurve ist in Abb. 27 wiedergegeben.

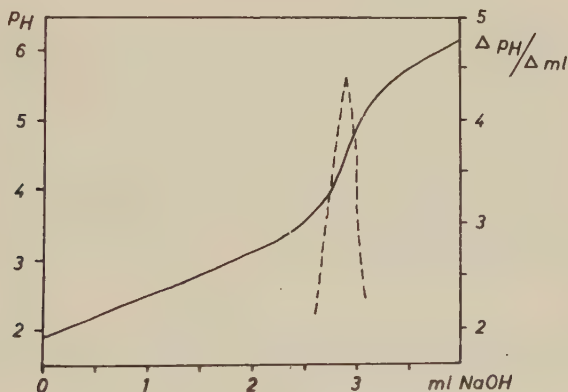


Abb. 27 Titrationskurve (—) einer potentiometrischen Titration von Glyoxylat: 340.4 mg Natriumglyoxylat, in 10 ml Wasser gelöst, mit 5 ml 1 m  $\text{H}_2\text{NOH.HCl}$ -Lösung; Reaktionszeit 30 Min. bei  $20^\circ$ ; Normalität der Lauge 1.01 n NaOH; Äquivalenzpunkt 2.90 ml. Abhängigkeit  $\Delta\text{pH}/\Delta\text{ml}$  von ml (----).

Der Äquivalenzpunkt wird als Wendepunkt der Titrationskurve ermittelt. Zur Kontrolle kann der Äquivalenzpunkt auch als Maximum der Abhängigkeit der  $\Delta\text{pH}/\Delta\text{ml}$ -Werte vom NaOH-Verbrauch bestimmt werden.

Das durch Perjodat-Spaltung von Weinsäure (86) hergestellte Natriumglyoxylat ergab Glyoxylat-Gehalte von 98 - 99.5 %. In einem käuflichen Natriumglyoxylat wurden 83 % Glyoxylat ermittelt, und die nach DOEBNER (46) dargestellten Bariumglyoxylat-Präparate enthalten nach dieser Bestimmungsmethode stark schwankende Mengen von 40-65 % Glyoxylat.

#### Darstellung von Bariumglyoxylat aus Natriumglyoxylat

1.14 g Natriumglyoxylat (10 mMol) werden in 30 ml Wasser gelöst und mit einer Lösung von 1.28 g Bariumacetat (5 mMol) in 70 ml Wasser versetzt. Das Gemisch wird im Vakuum auf dem Wasserbad eingeeengt. Das nach längerem Stehen bei 0° aus der Lösung abgeschiedene Kristallisat wird abgesaugt und an der Luft getrocknet, 0.8 g.

## 2. Ionenaustauscherchromatographie von Antipyril-

### N.N-dialkylamino-essigsäuren

Antipyril-morpholino-essigsäure-hydrochlorid (XXVII) und Antipyril-piperidino-essigsäure-hydrochlorid (XXXVII) wurden in konz. wäßriger Lösung der Chromatographie an Ionenaustauschersäulen verschiedener Austauscherharze unterworfen. Dabei wurden die nach dem Eindampfen der Eluate i.Vak. wiedergewonnenen Mengen Aminosäurehydrochlorid bzw. Aminosäure verfolgt.

Tab. 4 Chromatographie von Antipyril-morpholino-essigsäure-hydrochlorid (XXVII) und Antipyril-piperidino-essigsäure-hydrochlorid (XXXVII) an Dowex 2 (Vernetzung 7.5, Siebzahl 20-50), Dowex 50 (Vernetzung 7.5, Siebzahl 20-50) und Amberlite IR-45.

| Eingesetzte Verbindung | Ionen-austauscher | Eluierungs-mittel  | erhaltene Verbindung | Ausbeute % |
|------------------------|-------------------|--------------------|----------------------|------------|
| XXVII<br>Schmp. 208°   | Dowex 2           | 2n HCl             | XXVII<br>Schmp. 204° | 83         |
| XXXVII                 | "                 | "                  | XXXVII               | 80         |
| XXVII                  | Dowex 50          | 2n NH <sub>3</sub> | freie Aminosäure     | 76         |
| XXXVII                 | "                 | "                  | freie Aminosäure     | 65         |
| XXVII<br>Schmp. 208°   | Amberlite IR-45   | 1n HCl             | XXVII<br>Schmp. 206° | 88         |
| XXVII                  | "                 | 1n Essigsäure      | freie Aminosäure     | 98         |

#### 4. Antipyril-morpholino-essigsäure (XXVIII)

3.75 g Natriumglyoxylat (33 mMol) werden in 25 ml absol. Dioxan aufgeschlämmt und mit 15.0 ml 2 n ätherischer H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1 Stde. lang bei Raumtemperatur gerührt.

In das Gemisch wird unter fortgesetztem kräftigen Rühren innerhalb 40 Min. eine Lösung von 5.5 g Morpholin (63 mMol) in 20 ml absol. Dioxan und daran anschließend ziemlich rasch

eine Lösung von 5.64 g Antipyrin (30 mMol) in 25 ml warmem Dioxan eingetropft. Während der Zugabe des Antipyrins wird bis zum schwachen Rückfluß erhitzt. Nach kurzer Zeit geht der Niederschlag bis auf das anorganische Unlösliche in Lösung. Das Reaktionsgemisch wird dann unter Rühren wieder auf 30-40° abgekühlt und langsam innerhalb von 2 Stdn. soviel ätherische HCl eingetropft, daß eine kleine Probe des Gemisches mit einem Tropfen Wasser pH 4-5 zeigt. Der entstehende klebrige Niederschlag wird durch Zusatz von 50 ml absol. Äthanol und anschließendes kurzes Erwärmen zum Rückfluß bis auf das anorganische Unlösliche wieder in Lösung gebracht. Danach läßt man abkühlen und noch 5 Stdn. bei Raumtemperatur stehen.

Der auskristallisierte Niederschlag wird abgesaugt und 2 mal mit ungefähr 100 ml siedendem absol. Äthanol ausgezogen. Aus dem ersten Alkoholauszug kristallisieren beim Stehen im Kühlschrank 3.1 g Antipyrin-morpholino-essigsäure (XXVIII) vom Zers.-P. 206° aus. Durch Einengen der Mutterlauge kann noch weiteres Rohprodukt (0.7 g) mit etwas niedererem Zers.-P. gewonnen werden.

Aus dem zweiten Alkoholauszug werden durch allmähliches Einengen und Stehenlassen bei 0° 1.6 g Rohprodukt erhalten. Auch aus dem Filtrat des Kondensationsrohprodukts lassen sich durch Einengen und fraktionierte Kristallisation noch 0.8 g ziemlich reine Substanz isolieren.

Die Ausbeute beträgt 6.2 g Antipyrin-morpholino-essigsäure, 61 % d.Th.

#### Antipyrin-piperidino-essigsäure

3.75 g Natriumglyoxylat (33 mMol) werden in 25 ml absol. Dioxan aufgeschlämmt und mit 15.0 ml 2 n ätherischer H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1 Stde. bei Raumtemperatur gerührt.

Unter fortgesetztem Rühren wird eine Lösung von 5.37 g Piperidin (63 mMol) in 20 ml Dioxan und danach unter Erwärmen des Reaktionsgemischs auf 30-40° eine Lösung von 5.64 g Antipyrin (30 mMol) in 25 ml warmem Dioxan zugetropft. Nachdem alles Antipyrin zugegeben ist, hält man das Gemisch auf derselben Temperatur und gibt unter kräftigem Rühren ganz langsam tropfenweise ätherische HCl zu, bis das Reaktionsgemisch den pH-Wert 5 zeigt. Der dabei entstandene schmierige Niederschlag wird durch Zugabe von 15 ml Äthanol zum Kristallisieren gebracht. Der Ansatz bleibt dann einige Stdn. stehen. Danach wird noch einmal kurze Zeit zum Rückfluß erhitzt, heiß abgesaugt und das Unlösliche 2 mal mit Dioxan nachgewaschen.

Aus dem Filtrat kristallisiert nach längerem Stehen bei 0° die Antipyrinyl-piperidino-essigsäure in dicken, farblosen Kristalldrusen aus. Diese werden abgesaugt und im Vakuum über  $P_2O_5$  und KOH getrocknet. 8.0 g Antipyrinyl-piperidino-essigsäure vom Schmp. 145-148° (Zers.). Ausbeute 81 % d.Th.

#### Antipyrinyl-dibenzylamino-essigsäure (LVII)

6.25 g Natriumglyoxylat (55 mMol) werden in 40 ml wasserfreiem Dioxan suspendiert und nach Zusatz von 25.0 ml 2 n ätherischer  $H_2SO_4$  1 Stde. bei Raumtemperatur gerührt.

Dann wird unter Rühren eine Lösung von 22 g Dibenzylamin (111 mMol) in 40 ml Dioxan langsam während 1 1/2 Stdn. eingetropft. Daran anschließend werden 9.40 g Antipyrin (50 mMol), in 40 ml Dioxan unter Erwärmen gelöst, ziemlich schnell eingetropft. Dabei wird das Reaktionsgemisch auf ungefähr 35° erwärmt. Die entstandene Suspension wird noch 1 1/2 Stdn. bei 35° weitergerührt und dann langsam tropfenweise mit ätherischer HCl versetzt, bis eine kleine Probe des Ansatzes in Wasser den pH-Wert 4-5 zeigt.

Das Gemisch bleibt ungefähr 12 Stdn. bei 20° stehen, wird danach kurz durchgerührt, abgesaugt und mit wenig Äther nachgewaschen. Der Niederschlag wird in 600 ml Wasser suspendiert und die Aufschlammung einige Zeit auf dem Wasserbad erwärmt. Dann wird heiß abgesaugt und mit heißem Wasser gewaschen, bis im Filtrat kein  $\text{SO}_4^{--}$  und Cl mehr nachweisbar ist. Nach dem Trocknen i.Vak. über  $\text{P}_2\text{O}_5$  und KOH 16 g Antipyryl-dibenzylamino-essigsäure (LVII) vom Zers.-P. 193°. Ausbeute 70 % d.Th.

Zur Reinigung wird in heißem Chloroform gelöst und die Lösung mit dem gleichen Volumen Petroläther (Sdp. 40-60°) versetzt. Das so gereinigte Produkt schmilzt unter Zersetzung bei 195°. Zur Analyse wird das Verfahren nochmals wiederholt. IR-Spektrum s.S. 58, Abb. 16.

$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (459.5) Ber. C 70.57 H 6.36 N 9.15  
Gef. C 70.83 H 5.98 N 8.78

Pikrat der Antipyryl-dibenzylamino-essigsäure: 221 mg LVII (0.48 mMol) werden in einem Gemisch von 10 ml Chloroform und 7 ml Äthanol heiß gelöst. Dazu wird eine heiße Lösung von 120 mg Pikrinsäure (0.52 mMol) in wenigen ml desselben Lösungsmittels gegeben. Nach mehrstündigem Stehenlassen im Kühlschrank wird das gelbe Kristallisat abgesaugt. 320 mg Pikrat vom Schmp. 152° (Zers.). Das Rohprodukt wird aus 20 ml des obigen Chloroform-Äthanol-Gemischs umkristallisiert, Schmp. 153° (Zers.).

$\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_{10}$  (670.6) Ber. C 59.10 H 4.51 N 12.53  
Gef. C 59.26 H 4.45 N 12.69

Entbenzylisierung der Antipyryl-dibenzylamino-essigsäure (LVII) zum Antipyryl-glycin (LVIII): 2 g LVII (4.35 mMol) werden in 100 ml Methanol mit 200 mg Palladiumkohle (17 % Pd) suspendiert und bei 40° hydriert. Nach 3 Stdn. ist die Wasseraufnahme beendet. Der Katalysator wird abfiltriert und

das Filtrat i.Vak. zur Trockene gebracht. Der Rückstand wird in 50 ml Äthanol aufgenommen und mehrere Stdn. bei 0° gelassen. Das Kristallisat wird abgesaugt und an der Luft getrocknet, 1.06 g Antipyril-glycin, Zers.-P. 152°. Aus der Mutterlauge kann durch Zusatz von Essigester noch weiteres Rohprodukt gewonnen werden. Ausbeute 97 % d.Th.

Zur Analyse wird mehrmals aus 80-proz. Äthanol umkristallisiert, Zers.-P. 156°. IR-Spektrum s.S. 58, Abb. 17.

$C_{13}H_{15}N_3O_3$  (261.3) Ber. C 59.76 H 5.79 N 16.08  
Gef. C 60.05 H 5.82 N 16.25

Antipyril-glycin-hydrochlorid: 300 mg Antipyril-glycin (LVIII) werden in 30 ml Methanol gelöst, bei 0° mit ätherischer HCl auf pH 0-1 gebracht und i.Vak. bei Raumtemperatur zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in Äthanol aufgenommen und bis zur schwachen Trübung mit Essigester versetzt. Nach mehreren Stdn. bei 0° kristallisiert das Antipyril-glycin-hydrochlorid als weißer flockiger Niederschlag aus, 250 mg mit Zers.-P. 196°.

#### ß-Indolyl-morpholino-essigsäure

3.42 g Natriumglyoxylat (30 mMol) werden in ungefähr 5 ml wasserfreiem Dioxan suspendiert und mit 3.0 ml Morpholin (34.5 mMol) 1 Stde. bei Raumtemperatur gerührt.

Dann setzt man 3.51 g Indol (30 mMol), gelöst in 15 ml Dioxan, zu und rührt noch 15 Min. weiter. Nachdem wenige ml ätherische HCl zugegeben worden sind, wird das Gemisch auf 60° erwärmt und während der ganzen Reaktion auf 60-70° gehalten. Der pH des Reaktionsgemischs wird nun unter kräftigem Rühren durch ganz langsames Zutropfen von ätherischer HCl allmählich erniedrigt, so daß nach 3 Stdn. der pH-Wert 7 erreicht ist. Dann werden 20 ml Dioxan und 10 ml absol. Ätha-

nol zugesetzt und weiter ätherische HCl zugetropft, bis das Reaktionsgemisch nach 5 Stdn. pH 5 zeigt. Man läßt abkühlen und einige Stdn. stehen.

Danach wird der Niederschlag abgesaugt und 3 mal mit wenig Dioxan gewaschen. Man schlämmt den gesamten Niederschlag (5.3 g) nach dem Trocknen in ungefähr 15 ml Wasser auf und läßt die Aufschlammung unter wiederholtem Anreiben einige Stdn. stehen. Der kristalline Niederschlag von  $\beta$ -Indolyl-morpholino-essigsäure-hydrat wird abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und i.Vak. über  $P_2O_5$  und KOH getrocknet. Man erhält so 3.75 g fast weißes Hydrat der  $\beta$ -Indolyl-morpholino-essigsäure vom Zers.-P.  $211^{\circ}$ . Ausbeute 47 % d.Th.

#### 5. $\alpha$ -Morpholino- $\gamma$ -oxo-valeriansäure (LIX)

3.42 g Natriumglyoxylat (30 mMol) werden mit 2.61 g Morpholin (30 mMol) 2 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 2 g Aceton (34.4 mMol) zugesetzt und noch 5 Stdn. weitergerührt. Daran anschließend wird das Reaktionsgemisch durch langsames Zutropfen von ätherischer HCl unter Rühren auf den pH-Wert 6 gebracht, dabei muß der Ansatz durch laufende Zugabe von weiterem Aceton rührbar gehalten werden. Zum Schluß beträgt das gesamte Volumen ungefähr 50 ml. Man läßt noch einige Stdn. stehen, saugt den Niederschlag ab und wäscht ihn mit Aceton.

Nach dem Trocknen wird der Niederschlag (6.6 g) mehrmals mit kochendem absol. Äthanol ausgezogen. Aus den vereinigten Alkoholextrakten wird durch wiederholtes Einengen und Stehenlassen bei  $0^{\circ}$  die  $\alpha$ -Morpholino- $\gamma$ -oxo-valeriansäure (LIX) in weißen Kristallen gewonnen. Die ersten Fraktionen zeigen einen Zers.-P. von  $138^{\circ}$ , der in den letzten Fraktionen auf ungefähr  $134^{\circ}$  absinkt. Die Ausbeute beträgt 4.5 g, 74 % d.Th.

Zur Analyse wird durch Lösen in Methanol und Zugabe von Essigester 2 mal umgefällt. IR-Spektrum s.S. 61, Abb. 18.

|                         |              |        |        |
|-------------------------|--------------|--------|--------|
| $C_9H_{15}NO_4$ (201.2) | Ber. C 53.72 | H 7.51 | N 6.96 |
|                         | Gef. C 53.95 | H 7.32 | N 7.25 |

Addition von Morpholin an Acetylacrylsäure (LX): 100 mg LX (0.88 mMol) werden unter leichtem Erwärmen in 25 ml Benzol gelöst. Dann werden 76 mg Morpholin, gelöst in wenig Benzol, zugegeben. Das Gemisch bleibt einen Tag bei  $O^O$  stehen, dann wird das weiße Kristallisat abgesaugt, 135 mg  $\alpha$ -Morpholino- $\gamma$ -oxo-valeriansäure vom Zers.-P.  $136^O$ . Ausbeute 77 % d.Th. Der Misch-Schmelzpunkt mit der durch Kondensation von Aceton mit Natriumglyoxylat und Morpholin dargestellten Aminosäure LIX zeigt keine Depression. Die IR-Spektren der beiden Verbindungen sind identisch.

#### 6. $\alpha$ -Morpholino- $\beta$ -benzoyl-propionsäure

3.42 g Natriumglyoxylat (30 mMol) werden mit 2.61 g Morpholin (30 mMol) 1 Stde. gerührt. Dann wird das Gemisch mit 4.0 g Acetophenon (33.3 mMol) versetzt und weitergerührt. Um den Ansatz rührbar zu halten, wird nach kurzer Zeit eine kleine Menge Chloroform zugegeben und noch mehrere Stdn. gerührt. Danach bringt man das Reaktionsgemisch durch langsames Zutropfen von ätherischer HCl auf pH 5. Dabei wird durch Zugabe von absol. Methanol ein Zusammenkleben des Niederschlags verhindert. Zum Schluß beträgt das Volumen des Ansatzes ungefähr 30-40 ml. Man rührt noch einige Stdn., filtriert den Niederschlag ab und dampft das Filtrat i.Vak. ein. Der Rückstand wird durch kurzes Erhitzen auf dem Wasserbad i.Vak. von den höhersiedenden Anteilen befreit und dann mehrere Stdn. über  $P_2O_5$  und KOH i.Vak. getrocknet.

Der harzige Rückstand wird in warmem Aceton aufgenommen. Nach längerem Stehen wird der gelbliche, kristalline Niederschlag abgesaugt. 1.7 g  $\alpha$ -Morpholino- $\beta$ -benzoyl-propionsäure (LXI), Zers.-P. 161°. Durch Einengen der Mutterlauge werden noch weitere 0.9 g vom Zers.-P. 165° gewonnen. Ausbeute 2.6 g, 29 % d.Th. Zur Analyse wird mehrmals aus absol. Äthanol umkristallisiert, Zers.-P. 166°. IR-Spektrum s.S. 63, Abb. 19.

$C_{14}H_{17}NO_4$  (263.3) Ber. C 63.86 H 6.51 N 5.32  
Gef. C 64.17 H 6.68 N 5.25

Hydrochlorid der  $\alpha$ -Morpholino- $\beta$ -benzoyl-propionsäure: 100 mg LXI (0.38 mMol) werden in 10 ml absol. Alkohol aufgeschlämmt und in die Aufschlammung unter Eiskühlung trockener Chlorwasserstoff eingeleitet, bis alles in Lösung gegangen ist. Dann wird bis zur beginnenden Trübung trockener Äther zugesetzt und unter wiederholtem Anreiben bei 0° stehen gelassen. Das  $\alpha$ -Morpholino- $\beta$ -benzoyl-propionsäure-hydrochlorid bildet einen weißen kristallinen Niederschlag vom Schmp. 129 - 132°. Zur Analyse wird noch einmal aus Alkohol/Äther umkristallisiert, Schmp. 132°.

$C_{14}H_{18}NO_4Cl$  (299.7) Ber. C 56.09 H 6.05 N 4.67  
Gef. C 55.95 H 5.91 N 4.39

#### 7. $\alpha$ -Morpholino- $\beta$ -pyridyl(2)-propionsäure (LXIII)

Zu einem 2 Stdn. bei Raumtemperatur gerührten Gemisch von 3.42 g Natriumglyoxylat (30 mMol) und 2.61 g Morpholin (30 mMol) wurden 3.5 g  $\alpha$ -Picolin (37.5 mMol) zugesetzt und noch 5 Stdn. weitergerührt. Dann wurde langsam ätherische HCl zugetropft, bis das Reaktionsgemisch einen pH-Wert von 7 zeigte. Dabei mußte der Ansatz durch Zugabe von Dioxan und später von Äthanol rührbar gehalten werden.

Nun wurde 1 Stde. lang auf 60° erwärmt und nach dem Abkühlen vom Unlöslichen abdekantiert. Das klebrige Unlösliche wurde einmal mit wenig Dioxan digeriert und in heißem Äthanol aufgenommen. Der weiße Niederschlag wurde abgesaugt und das Filtrat mit der abdekantierten Reaktionslösung vereinigt.

Die vereinigten Lösungen wurden i.Vak. eingedampft und wieder in Alkohol aufgenommen. Durch Zusatz von Essigester bis zur beginnenden Trübung und Stehenlassen bei 0° ließ sich aus der alkoholischen Lösung ein großer Teil des Morphinhydrochlorids entfernen.

Dann wurde die Lösung wieder i.Vak. eingedampft, in wenig Wasser aufgenommen und an einer Amberlite IR-45-Säule chromatographiert. Nach dem Auswaschen der basischen Fraktion mit Wasser aus der Säule wurde mit 2 n Essigsäure eluiert. Beim Eindampfen der sauren Fraktionen i.Vak. blieb ein gelbliches Harz zurück. Die Rückstände wurden noch einmal in wenig Wasser aufgenommen und zusammen i.Vak. zur Trockene eingedampft. Nach dem Trocknen des Rückstands i. Vak. über  $P_2O_5$  und KOH bildete die  $\alpha$ -Morpholino- $\beta$ -pyridyl(2)-propionsäure (LXIII) ein gelbbraunes Harz, das auch nach weiterer Reinigung durch mehrfache Chromatographie an Amberlite IR-45 nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. IR-Spektrum s.S. 66, Abb. 20.

$\alpha$ -Morpholino- $\beta$ -pyridyl(2)-propionsäure-hydrochlorid: Die in wenig Methanol aufgenommene freie Aminosäure LXIII wurde bei 0° mit ätherischer HCl auf pH 1 angesäuert. Beim Fällern mit Äther oder nach dem Abdampfen des Lösungsmittels i.Vak. entstand das Hydrochlorid der  $\alpha$ -Morpholino- $\beta$ -pyridyl(2)-propionsäure als hygroskopischer, harziger Sirup, der nicht kristallisiert. IR-Spektrum s.S. 66, Abb. 21.

9. [2-Hydroxy-3.5-dimethyl-phenyl]-morpholino-essigsäure (LXV)

Ein Gemisch von 3.42 g Natriumglyoxylat (30 mMol), 5 ml Dioxan und 3.0 ml Morpholin (34.5 mMol) wurde 1 Stde. bei Raumtemperatur gerührt, mit einer Lösung von 3.66 g 2.4-Dimethyl-phenol (30 mMol) in 15 ml Dioxan versetzt und noch 20 Min. weitergerührt.

Nach Zugabe von einigen ml ätherischer HCl wurde das Reaktionsgemisch auf 60° erwärmt und unter ununterbrochenem Rühren durch langsames Zutropfen von ätherischer HCl auf pH 5 neutralisiert. Der dabei ausgefallene braune Sirup wurde durch Dekantieren der Reaktionslösung abgetrennt, in absol. Äthanol aufgenommen und vom unlöslichen Anorganischen abgesaugt. Aus der alkoholischen Lösung ließ sich durch Zusatz von Essigester das Morpholinhydrochlorid weitgehend ausfällen. Beim Eindampfen des Filtrats i.Vak. blieb das rohe Kondensationsprodukt als braunes Harz zurück.

Es konnte durch Vakuumdestillation (1 mm Hg, Badtemperatur 135°) weiter gereinigt werden. Nach der Destillation bildete die [2-Hydroxy-3.5-dimethyl-phenyl]-morpholino-essigsäure (LXV) einen dicken, gelben Sirup, der nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

Auch die Reinigung des Rohprodukts durch Chromatographie an Amberlite IR-45 führte nur zur nichtkristallinen, harzigen [2-Hydroxy-3.5-dimethyl-phenyl]-morpholino-essigsäure (LXV). IR-Spektrum s.S. 69, Abb. 23.

[2-Hydroxy-3.5-dimethyl-phenyl]-morpholino-essigsäure-hydrochlorid: Die freie Aminosäure LXV wurde in Methanol gelöst und mit ätherischer HCl bei 0° auf pH 0 - 1 angesäuert. Nach dem Eindampfen des Lösungsmittels i.Vak. zur Trockene, blieb das [2-Hydroxy-3.5-dimethyl-phenyl]-morpholino-essigsäure-hydrochlorid als graues Harz zurück, das nicht kristallisiert erhalten werden konnte. IR-Spektrum s.S. 69, Abb. 22.

10. [2-Hydroxy-naphthyl(1)]-morpholino-essigsäure (LXVII)

3.42 g Natriumglyoxylat (30 mMol) werden in 2 ml Dioxan mit 3.0 ml Morpholin (34.4 mMol) bei Raumtemperatur gerührt. Nach 2 Stdn. gibt man eine warme Lösung von 4.32 g  $\beta$ -Naphthol (30 mMol) in 20 ml Dioxan zu und erwärmt das Reaktionsgemisch auf 60°. Dann wird langsam unter Rühren ätherische HCl zugetropft, wobei die Temperatur bei 60° gehalten wird. Nach und nach gibt man noch 20 ml Dioxan zu, um das Rühren zu erleichtern. Nach 5 Stdn. zeigt das Reaktionsgemisch pH 4-5. Die Heizung wird entfernt und es wird noch einige Zeit weitergerührt, bis der Niederschlag filtrierbar geworden ist. Das Unlösliche wird abgesaugt und 2 mal mit Dioxan gewaschen.

Der getrocknete Niederschlag wird in 80 ml heißem Äthanol aufgenommen und vom Ungelösten abgesaugt. Aus dem Filtrat werden durch Einengen und durch Zusatz von Äther als brauner Niederschlag 3.7 g Rohprodukt gewonnen.

Nach dem Umkristallisieren aus einem Essigester-Methanol-Gemisch bildet die [2-Hydroxy-naphthyl(1)]-morpholino-essigsäure (LXVII) ein hellbraunes Pulver, das unscharf bei ungefähr 124° unter Zersetzung schmilzt und dessen analytische Werte nicht ganz mit den für die [2-Hydroxy-naphthyl(1)]-morpholino-essigsäure berechneten übereinstimmen. IR-Spektrum s.S. 73, Abb. 25.

|                            |      |         |        |        |
|----------------------------|------|---------|--------|--------|
| $C_{16}H_{17}NO_4$ (287.3) | Ber. | C 66.88 | H 5.96 | N 4.88 |
|                            | Gef. | C 65.71 | H 5.98 | N 4.82 |

[2-Hydroxy-naphthyl(1)]-morpholino-essigsäure-hydrochlorid (LXVIII): 380 mg Aminosäure LXVII werden in wenigen ml absol. Äthanol suspendiert und unter Eiskühlung durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoffgas in Lösung gebracht. Nach Zusatz von trockenem Äther kristallisiert das [2-Hydroxy-naphthyl(1)]-morpholino-essigsäure-hydrochlorid (LXVIII) bei 0° nach mehreren Stdn. als flockiger Niederschlag vom Zers.-P. 165° aus, 330 mg. Zur Analyse wird mehrmals aus absol. Äthanol/Essig-

ester umkristallisiert, Zers.-P.  $171^{\circ}$ . IR-Spektrum s.S. 72, Abb. 24; UV-Spektrum s.S. 76, Abb. 26 und S. 77, Tab. 1.

$C_{16}H_{18}NO_4Cl$  (323.8) Ber. C 59.35 H 5.60 N 4.33  
Gef. C 58.98 H 5.52 N 4.44

Das Hydrochlorid LXVIII kann aus dem Kondensationsansatz direkt isoliert werden, wenn mit ätherischer HCl bis pH 0-1 angesäuert wird. Der so erhaltene Kondensationsniederschlag wird in etwa 100 ml absol. Äthanol einige Zeit auf dem Wasserbad erhitzt und dann vom Unlöslichen abgesaugt. Das Filtrat wird ungefähr mit dem 3 fachen Volumen Essigester versetzt und zur Kristallisation bei  $0^{\circ}$  stehen gelassen. Das rohe Hydrochlorid der [2-Hydroxy-naphthyl(1)]-morpholino-essigsäure kristallisiert als feiner weißer Niederschlag vom Zers.-P.  $150^{\circ}$  aus. Aus der Mutterlauge kann durch weiteren Zusatz von Essigester und durch Einengen noch eine zweite Fraktion gewonnen werden, Zers.-P.  $149^{\circ}$ . Ausbeute an Rohprodukt 4.6 g, 48 % d.Th.

Zur Reinigung wird in Äthanol gelöst, mit 2 n NaOH auf pH 5 eingestellt, von einer geringen Trübung abgesaugt und i.Vak. zur Trockene eingedampft. Der mehrere Stdn. über  $P_2O_5$  und KOH i.Vak. getrocknete Rückstand wird in Essigester gelöst, nach kurzem Stehen vom Unlöslichen abgesaugt und das Filtrat i.Vak. zur Trockene gebracht. Das zurückbleibende Harz löst man in absol. Äthanol und versetzt bis zur stark sauren Reaktion mit ätherischer HCl; danach gibt man bis zur beginnenden Kristallisation Essigester zu, läßt noch mehrere Stdn. in der Kälte stehen und saugt dann das weiße Kristallisat ab. Das so gereinigte [2-Hydroxy-naphthyl(1)]-morpholino-essigsäurehydrochlorid zersetzt sich beim raschen Erhitzen bei  $168^{\circ}$ .

[2-Hydroxy-naphthyl(1)]-morpholino-essigsäure-lacton (LIXX):  
200 mg Aminosäure LXVII werden in 3 ml Essigsäureanhydrid unter Zusatz weniger mg Natriumacetat unter leichtem Erwärmen in Lösung gebracht und 6 Stdn. bei Raumtemperatur aufbewahrt.

Danach wird die Lösung bei  $40^{\circ}$  i.Vak. zur Trockene eingedampft und der Rückstand über  $P_2O_5$  und KOH i.Vak. getrocknet. Das braune Harz wird mit ungefähr 4 ml Methanol versetzt. Beim Anreiben kristallisiert ein flockiger Niederschlag aus, 30 mg, Zers.-P.  $175^{\circ}$ . Der Niederschlag wird noch 2 mal vorsichtig aus Methanol umkristallisiert, [2-Hydroxy-naphthyl(1)]-morpholino-essigsäure-lacton (LIXX), Zers.-P.  $184^{\circ}$ . UV-Spektrum s.S. 77, Tab. 1:

|                            |      |         |        |        |
|----------------------------|------|---------|--------|--------|
| $C_{16}H_{15}NO_3$ (269.3) | Ber. | C 71.36 | H 5.61 | N 5.20 |
|                            | Gef. | C 71.55 | H 5.81 | N 5.69 |

Bei der Darstellung des Lactons LIXX aus dem Aminosäurehydrochlorid LXVIII wurden 1 g LXVIII (3.1 mMol) in 20 ml Essigsäureanhydrid gelöst, 270 mg wasserfreies Natriumacetat (3.3 mMol) zugesetzt und dann mehrere Stdn. bei  $20^{\circ}$  stehen gelassen. Danach wurde wie oben beschrieben aufgearbeitet. 35 mg Lacton LIXX, Zers.-P.  $174-176^{\circ}$ , Ausbeute 10 % d.Th.

Hydrochlorid des Lactons LIXX: Eine geringe Menge des Lactons wird in absol. Äther suspendiert und bei  $0^{\circ}$  mit ätherischer HCl versetzt. Die Nadeln des Lactons gehen rasch in ein mikrokristallines Pulver über, das nach einigen Stdn. abgesaugt wird, Schmp.  $185-186^{\circ}$ .

[2-Hydroxy-naphthyl(1)]-essigsäure-lacton (LXXI): 100 mg [2-Hydroxy-naphthyl(1)]-essigsäure (LXX) (97) werden i.Vak. (13 mm Hg) auf  $160^{\circ}$  erhitzt. Nach der rasch beendeten Wasserabspaltung wird abgekühlt und der Rückstand unter Luftausschluß aus wenig Äthanol umkristallisiert, 50 mg bläulich schimmernde Blättchen vom Schmp.  $104^{\circ}$ , UV-Spektrum s.S. 77, Tab. 1.

## Lebenslauf

Am 26. April 1931 bin ich in Geislingen an der Steige als Sohn des damaligen Studienassessors Theodor Funck und seiner Frau Hildegard, geb. Klumpp geboren.

In der Zeit von 1937 bis 1941 besuchte ich die Volksschule in Blaubeuren, wohin mein Vater versetzt worden war, und trat dort 1941 in die Oberschule für Jungen ein. Nach der 7-klassigen Oberschule in Blaubeuren setzte ich meine Schulausbildung in der Kepler-Oberschule in Ulm fort und legte dort im Juli 1950 die Reifeprüfung ab.

Daran anschliessend begann ich im Wintersemester 1950/51 zuerst als Gasthörer und dann als ordentlicher Studierender mit dem Studium der Chemie an der Technischen Hochschule in Stuttgart. Im Lauf dieses Studiums legte ich dort im Juli 1954 die Diplom-Chemiker-Vorprüfung und im Oktober 1956 die mündliche Diplom-Chemiker-Hauptprüfung ab.

Danach fertigte ich im Max-Planck-Institut für Biochemie in München unter der Leitung von Herrn Professor Dr. A. Butenandt meine Diplomarbeit an, an die sich die Doktorarbeit anschloß.







